

乙18

博士論文

発泡性坐剤の製剤化研究

乙第18号



飯 島 昌 夫

発泡性坐剤の製剤化研究

飯 島 昌 夫

目次

総論の部	-----	1
緒言	-----	1
第1編	発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出性の評価	----- 3
第1章	炭酸ガス放出試験第1法の検討	----- 4
第1節	試験液の検討	----- 4
第2節	添加回収試験	----- 5
第3節	坐剤からの炭酸ガスの放出	----- 9
第2章	炭酸ガス放出試験第2法の検討	----- 10
第1節	坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす試験液量および ポリソルベート80の影響	----- 11
第2節	坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす攪拌速度の影響	-- 13
第3節	坐剤からの炭酸ガスの放出	----- 14
第3章	炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤の影響	----- 16
第1節	Witepsol H-15およびE-85系基剤の影響	----- 17
第2節	Witepsol W-35およびE-85系基剤の影響	----- 19
第3節	坐剤の融点および粘度に及ぼす坐剤基剤の影響	----- 20
第4章	炭酸ガスの放出挙動に及ぼす添加剤の影響	----- 22
第1節	大豆レシチンの影響	----- 22
第2節	Aerosil 200 の影響	----- 24
第3節	坐剤の融点および粘度に及ぼす添加剤の影響	----- 25
第5章	炭酸ガスの放出パラメータに及ぼす添加剤の効果	----- 27
第1節	大豆レシチンの効果	----- 28
第2節	Aerosil 200 の影響に対する大豆レシチンの効果	--- 30
第3節	大豆レシチンの影響に対するAerosil 200 の効果	--- 36
第6章	小括	----- 37
第2編	発泡性坐剤の製剤化検討	----- 40

第1章	有効成分の熱分析および製造条件の検討	4 1
第1節	炭酸水素ナトリウムの熱分析	4 1
第2節	無水リン酸二水素ナトリウムの熱分析	4 2
第2章	発泡性坐剤のレオロジー特性の検討	4 3
第1節	坐剤のレオロジー特性に及ぼすAerosil 200 の影響	4 4
第2節	薬物の沈降に及ぼすAerosil 200の影響	5 2
第3節	坐剤の滴点および針入時間に及ぼすAerosil 200 の影響	5 3
第3章	発泡性坐剤の融点の検討	5 4
第1節	市販坐剤の物理化学的性質の調査	5 5
第2節	融点に及ぼす基剤組成の影響	5 7
第4章	坐剤用プラスチックコンテナの検討	5 8
第5章	発泡性坐剤の有効性の評価	6 1
第6章	発泡性坐剤の安定性の評価	6 3
第1節	坐剤からの炭酸ガスの放出	6 4
第2節	坐剤の針入時間および滴点	6 6
第3節	坐剤の薬物含量および融点	6 9
第4節	坐剤の光安定性	7 0
第7章	小括	7 2
総括		7 5
謝辞		7 6
実験の部		7 7
第1編	実験の部	7 7
第2編	実験の部	8 0
引用文献		8 5

総論の部

緒言

発泡性坐剤は緩下剤として便秘の治療に広く使用されている。本邦ではこれまで主薬として炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを含有するドイツからの輸入製剤が唯一用いられてきた¹⁻³⁾。本製剤は直腸内に投与されると体温で融解し、放出された両薬物が直腸内の分泌液に溶解し、その中和反応により、炭酸ガスが放出される。放出された炭酸ガスは大腸のぜん動運動を誘発し、反応や刺激も加わり⁴⁻⁶⁾、生理的な排便をもたらすことが知られている。

炭酸ガスは空気と異なり、消化管吸収性が良好で、腹部膨満感を引き起こさないことから、胃部X線検査および大腸の二重造影法の拡張剤としても広く適用されている安全性の高いガスである^{7・8)}。また、本剤は他の一部の経口投与下剤で認められている子宮収縮による流産の危険性もないことから⁹⁾、特に産婦人科領域で広く使用されている¹⁰⁻¹²⁾。しかしながら、本製剤は坐剤の色調および薬物の均一性等に問題があり、医療の場よりこれら品質面の改良が望まれていた。そこで今回、輸入に依存している本坐剤を有効成分の量は変更せずに国内製造に切り替え、本剤の品質をさらに向上させることを目的として本剤の他の成分および分量ならびに製造方法の全面的な改良を試みた。

一方、坐剤の有効性を評価・推定するために坐剤からの *in vitro* における薬物の放出試験が広く行われている。この試験において、薬物の放出挙動はいずれも試験液に溶解した薬物を定量することにより評価されている。発泡性坐剤の場合、炭酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムは試験液中で直ちに反応するため、放出されたこれら薬物を直接定量することは極めて難しい。また、本発泡性坐剤の有効性がこれら薬物自身ではなく、発生する炭酸ガスに基づいていることを考えると、坐剤からの *in vitro* における炭酸ガスの放出挙動を把握することは極めて重要なことである。錠剤や坐剤をはじめとする他の発泡性製剤に関する研究は数多く報告されているが¹³⁻¹⁸⁾、発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出速度を評価する方法は報告されていない。そこで、発泡性坐剤の製剤化検討にあたり、著者ははじめに *in vitro* での炭酸ガスの放出性を評

価する新しい試験方法について検討し、これを確立することを目的に本研究を開始した。

発泡性坐剤の有効成分である炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムは比重が大きく、坐剤の製造プロセスにおいて冷却速度が遅いと容易に沈降するおそれがある。このような坐剤の製剤化ではまず、熔融状態の基剤の粘度を高め、薬物の沈降速度を遅くさせる必要がある。この速度の制御には、Carbopol¹⁹⁾、乳糖²⁰⁾または Aerosil²¹⁻²⁴⁾等が添加剤として使用されている。また、炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムは水溶性薬物のため、油脂性基剤中でこれら薬物の含量均一性を確保するためにはさらに、分散剤として大豆レシチンまたは他の界面活性剤の添加が必要となる。これら添加剤は坐剤基剤の融点をはじめとする様々な要因とともに炭酸水素ナトリウムと無水リン酸二水素ナトリウムの中和反応すなわち坐剤からの炭酸ガスの放出に大きな影響を及ぼすものと推察される。したがって、発泡性坐剤の製剤化検討においては、常に坐剤からの炭酸ガスの放出挙動を指標とした検討が重要となってくる。

一方、坐剤の製剤化検討では、製品化のために大量生産を前提とした実際の製造プロセスの観点に立った検討も不可欠とされている。攪拌、輸送および充填といった操作はすべて熔融状態の坐剤のレオロジー特性に左右されている。そこで、著者は発泡性坐剤のレオロジー特性に及ぼす添加剤の影響についても検討し、最終的に炭酸ガスの放出および坐剤の製造の両面を考慮した最適な発泡性坐剤の処方を決定し、本剤の有効性をヒトで評価した。

このようにして得られた発泡性坐剤は前述したように水を媒体とした両薬物の中和反応により炭酸ガスが放出されるように製剤設計されている。したがって、本剤に含有されている両薬物は温度および湿度等の様々な環境因子の影響を極めて受け易いことが推察された。そこで、坐剤プラスチックコンテナの素材の検討および最終的に安定性試験による本剤の有効性および安全性を確保するための明確な貯蔵方法および有効期間の設定を行った。

本論文では、製品化に実際に成功した発泡性坐剤の製剤化検討の着手から有効性および最終的な安定性の評価に至るまでの一連の研究を、第一編として発泡性坐剤の本質である炭酸ガスの放出性の評価、第二編として発泡性坐剤の成

分および分量ならびに製造方法を決定するために行った製剤化検討についておのおの以下に論述する。

第 1 編 発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出性の評価

薬物の *in vitro* における放出または溶出挙動と *in vivo* におけるバイオアベイラビリティの相関性は経口製剤を中心に数多くの薬物について研究されている。これら相関性はいずれも消化管、直腸または皮膚等から吸収されて薬効を示す薬物を対象として研究されているため、放出（溶出）試験の結果が必ずしもバイオアベイラビリティと良い相関性を示しているとは限らない。したがって、このような薬物の放出（溶出）試験による有効性の推定には自ずと限界があり、第十二改正日本薬局方では、*in vitro* における溶出（放出）試験は医薬品としての品質を一定水準に確保し、生物学的非同等性を防ぐことを図るための物理化学的試験と位置づけられている。しかしながら、局所的に作用する製剤に関しては、生体膜を介した複雑な吸収過程を考慮する必要がないため、*in vivo* における有効性と密接に相関した *in vitro* における放出試験条件の設定が可能となる。

有効成分として炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを含有する発泡性坐剤の本質は緒言でも述べたようにこれら両薬物の中和反応による炭酸ガスの放出にあり、放出された炭酸ガスは直腸に対し局所的に作用する。したがって、十分な有効性を有する発泡性坐剤の製剤化検討においてはまず、坐剤からの炭酸ガスの放出を適切に評価する試験方法の設定が必要となった。

一般に、*in vitro* で行う放出試験は、有効性を推定するために、体内での生理的条件になるべく近い状態で行われるべきであり、一方、製剤の品質を管理する目的では、得られるデータにばらつきが少なく、再現性が良く、かつ、操作が簡便であることが望ましい²⁵⁾。このような要求を全て満たす試験条件の設定には、多大な時間と労力を要する。そこで、本坐剤からの炭酸ガスの放出試験の目的を有効性の推定と品質の確保に明確に分け、それぞれの目的に合った二種類の異なる試験方法を確立する検討から始めた²⁶⁾。

本編では、炭酸ガスの放出を評価する二種類の試験方法（第1法および第2法）の設定根拠、処方化に必要な炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤および添加剤の影響^{27, 28)}について以下6章に亘って報告する。

第1章 炭酸ガス放出試験第1法の検討

発泡性坐剤の有効性を放出試験で推定するためには、直腸内の生理的な状態を *in vitro* で行う本試験の条件に十分に反映させる必要がある。S状結腸に続く消化管の終末部である直腸は長さが12~15 cmで、その粘膜には絨毛は全く見られず、通常ぜん動運動は認められない。また、直腸内の分泌液は約3 mlでそのpHは約7.3であるが、緩衝能は胃腸の分泌液と比較して弱いとされている²⁹⁾。このような直腸内の生理的な状態を放出試験の条件に付与させるために、著者は①試験液の攪拌は行わない、②試験液量は極力少なくする、および③試験液は中性に近い液性とするの3つのポイントに主眼を置いて検討した。また、本試験は主に処方化のスクリーニング試験に使用するため、操作性および機動性にも重点を置いた。

本章では、試験液の設定、炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを充填したハードカプセル剤を使用して行った試験方法の妥当性の確認（添加回収試験）ならびに既に市販されている発泡性坐剤を使用しての本試験方法（以後第1法と称する）による評価を行った。

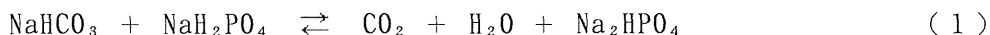
第1節 試験液の検討

坐剤からの薬物の放出試験で試験液として一般的に使用されているリン酸緩衝液^{30, 31)}はリン酸二水素ナトリウムと同じイオンを含有するため、本研究では生理食塩液^{32, 33)}を試験液として使用した。坐剤から放出される全ての炭酸ガスを容量法によりガスビュレットで測定するためには、放出された炭酸ガスの試験液への溶解を完全に防ぐ必要がある。そこで、まず炭酸ガスを生理食塩液に飽和させる方法について検討した。100 mlの試験液に炭酸ガスを30分間

バブリングしたときの室温におけるpH は約 4 であり、この値は水に飽和させた炭酸ガスの pH の文献値³⁴⁾とよく一致していた。また、炭酸ガスの水に対する溶解度が 31 ml/100 g であり、平衡に達する緩和時間が 1 分以内であること³⁴⁾を考えると、炭酸ガスは 30 分間のバブリングにより 100ml の生理食塩液に完全に飽和されることがわかった。また、放出試験は 37℃で行われるため、炭酸ガスの溶解度は室温における値より低くなり、飽和状態はさらに完全なものとなる。炭酸ガスはこれ以上試験液には溶解しないため、坐剤から放出される炭酸ガスは全てガスビュレットにより検出することができる。なお、放出試験中炭酸ガスの軽質流動パラフィンへの溶解度は無視できた。

第 2 節 添加回収試験

式(1)に示すように、炭酸ガスは 1 mol の炭酸水素ナトリウムと 1 mol のリン酸二水素ナトリウムとの完全な中和反応により 1 mol 発生する。発泡性坐



剤は 500 mg (5.95 m mol) の炭酸水素ナトリウムと 680 mg (5.67 m mol)の無水リン酸二水素ナトリウムを含有するため、完全な中和により本坐剤からは、5.67 m mol の炭酸ガスが放出される。また、式(2)に示した気体の状態方程式より坐剤から放出される 5.67 m mol の炭酸ガスの 25℃, 1 気圧における容量を算出するとその値は 139 ml となる。

$$V = n R T / P \quad (2)$$

ここで、 V , n , R , T および P はおのおのの容量, モル数, 気体定数, 温度および圧力を示す。

炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤および添加剤の影響を防ぐために、炭酸水素ナトリウムと無水リン酸二水素ナトリウムの混合物を充填したハードカプセル剤を使用し、放出試験第 1 法におけるこれら混合物量と発生する炭酸ガス量

の検量線を作成した。Fig. 1 に本法で使用した装置の模式図を示す。試験液量

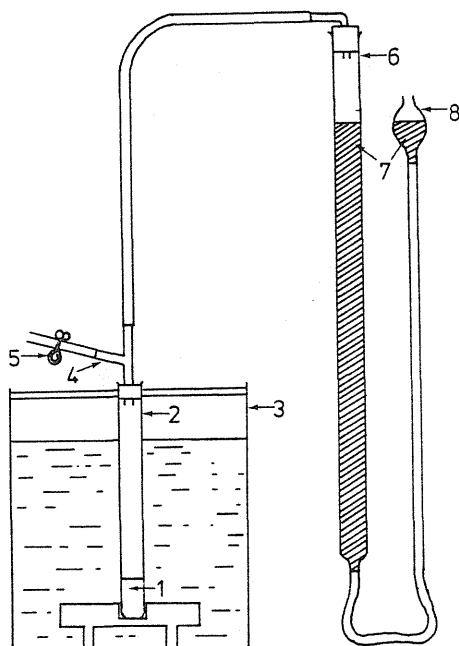


Fig. 1 Schematic Illustration of Apparatus Employed in Method 1 for Release Test 1: Medium, 2: Test tube, 3: Thermostatic bath, 4: By-pass, 5: Pinch cock, 6: Gas burette, 7: Light liquid paraffin, 8: Leveling bulb.

は坐剤が試験液中に完全に浸る最小量である 6 ml とした。37℃に保温した試験液中に一定の組成の様々な量の主薬混合物を含有するハードカプセル剤を入れ、これを水浴から取り出し、数分間タッチミキサーで激しく攪拌した。これらカプセル剤から放出された炭酸ガスの最大容量はガスビュレットにより室温で測定した。放出された炭酸ガス容量は式(3)により 25℃における容量に換算した。

$$V = V_{o.b.s.} \times \frac{273.15 + 25.00}{273.15 + T} \quad (3)$$

ここで、 V 、 $V_{o.b.s.}$ および T はおのこの換算容量、実測容量および室温を示す。放出された炭酸ガスの最大容量と一定の組成の混合物の量との関係(検量線)を次章で求めた検量線とともに Fig. 2 に示す。ここで、100%の混合物量は 500 mg の炭酸水素ナトリウムおよび 680 mg の無水リン酸二水素ナトリウム量

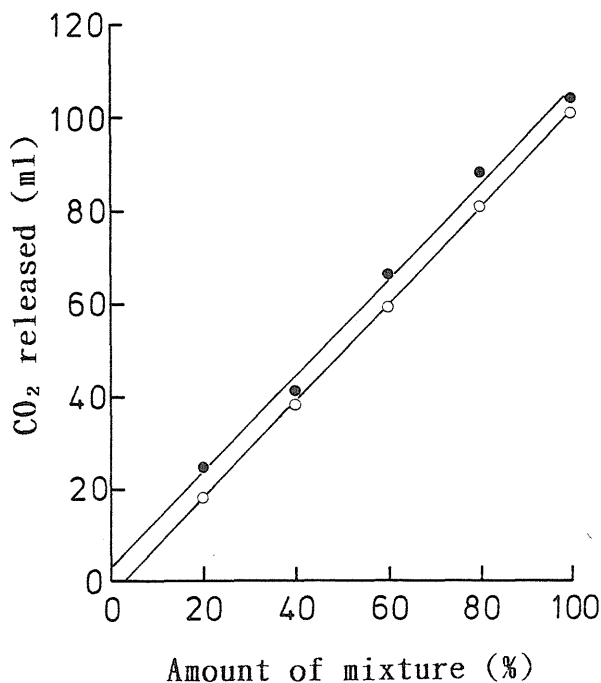


Fig. 2 Relationship between CO₂ Released from Gelatin Capsules and Percentage of Labeled Amount of Mixture (○)Method 1, (●) Method 2.

に相当し、混合比は一定である。式(1)の反応が完全に右に進行した場合の値(139 ml)に対する炭酸ガスの本試験方法における回収率は 72.5%であった。これは炭酸ガスの発生に伴い生成するリン酸一水素イオンが共存するリン酸二水素イオンと緩衝溶液を形成しつつ pH を上昇し、炭酸ガスの発生を抑制するためと考えられた。この系は複雑で理論的取り扱いが困難なため、炭酸ガスの発生量と pH の関係を実際に調べてみた。実験方法としては同様にハードカプセルを使用し、炭酸水素ナトリウムの量を 3 m mol に一定に保ち、リン酸二水素ナトリウムの量を 1~9 m mol まで変化させた場合の炭酸ガスの発生量の回収率と反応終了後の試験液の pH を測定した (Fig. 3)。その結果、炭酸ガスの回収率および pH はリン酸二水素ナトリウムの増加とともにおのこの増加および減少することがわかり、3 倍のリン酸二水素ナトリウム量で回収率は約 95%まで向上した。また、炭酸ガスの回収率と反応終了後の試験液の pH には

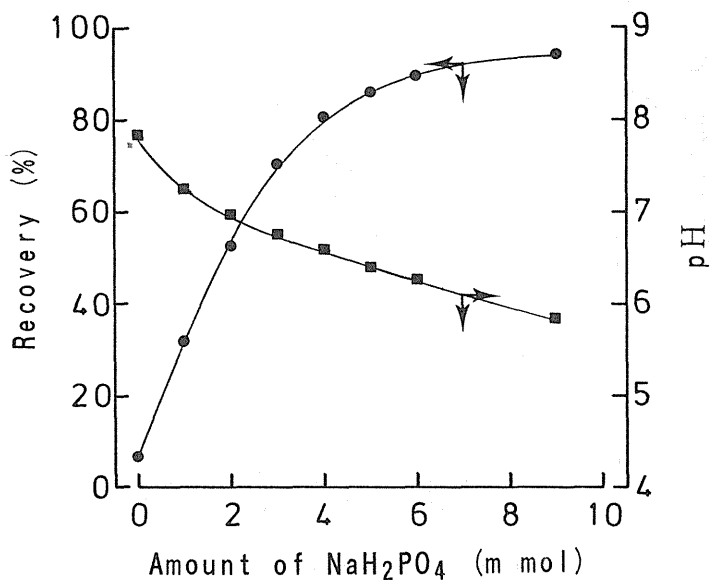


Fig. 3 Relationship between Recovery of CO_2 Released from Gelatin Capsule Containing 3 m mol NaHCO_3 or pH of Medium (Method 1) after Reaction, and Amount of NaH_2PO_4 (●)Recovery, (■)pH.

シグモイド型の相関性が認められ (Fig. 4), 試験液の pH を測定することにより炭酸ガスのおおよその放出量は予測可能と思われた. いずれにせよ, Fig. 2 に示した直線の相関係数は 0.9998 と非常に良好であり, 本発泡性坐剤からの炭酸ガスの *in vitro* における放出挙動の評価に本法は十分適用可能なことがわかった.

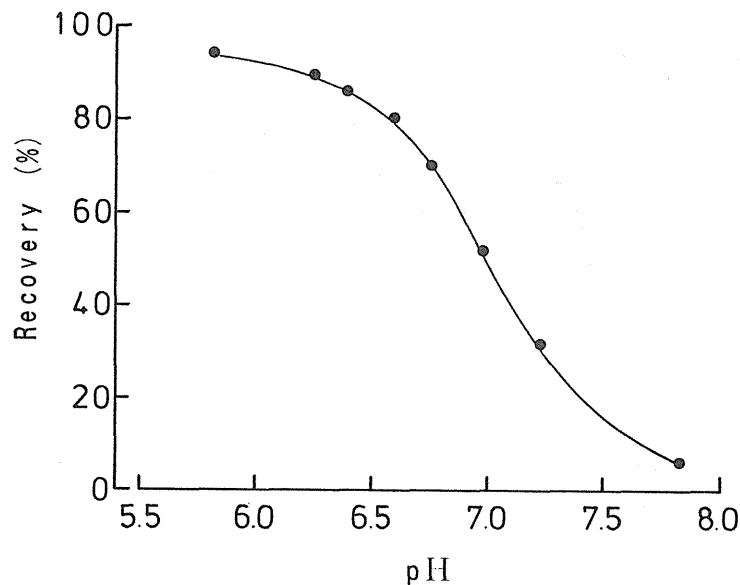


Fig. 4 Relationship between Recovery of CO₂ Released from Gelatin Capsule and pH of Medium (Method 1) after Reaction.

第3節 坐剤からの炭酸ガスの放出

Fig. 5 に第1法によって求めた3ロットの市販発泡性坐剤（レシカルボン⁴⁴坐剤）の炭酸ガスの放出曲線を示す。各放出量は式（4）により2.6 gの坐剤から放出された25℃における容量に換算した。

$$V = V_{obs} \times \frac{2.60}{W} \times \frac{273.15 + 25.00}{73.15 + T} \quad (4)$$

ここで、 W は坐剤の重量を示す。炭酸ガスはいずれの坐剤からも速やかに放出され、20～30分後には一定の値を示した。また、放出におけるロット間の差も検出することができた。しかし、本坐剤からの炭酸ガスの放出量は最大値でも前節で求めたハードカプセル剤からの放出量に比較してかなり低かった。そこで、測定終了後に試験液をタッチミキサーで激しく攪拌したところ、さらに炭酸ガスが放出され、最終的にはハードカプセル剤から放出された量と等しく

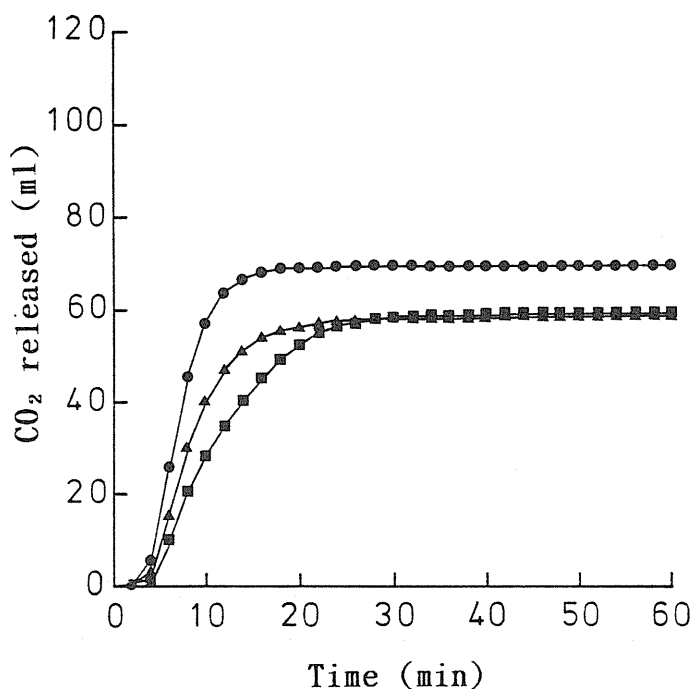


Fig. 5 Release Profile of CO₂ from Three Lots of Suppositories
Determined by Method 1 Lot No.: (●)A41, (■)B42, (▲)C43.

なった。本結果より、第1法による測定法では、試験液が攪拌されないため、坐剤基剤に覆われた未反応の炭酸水素ナトリウムおよびリン酸二水素ナトリウムがかなり残存することが明らかとなった。しかしながら、本法は試験液を攪拌しないため、より直腸内の生理的条件に近く、坐剤からの炭酸ガスの本来の放出挙動を検出することのできる試験方法と考えられる。また、本法は要因のわずかな変化をも検出できる方法のため、放出に及ぼす坐剤基剤および添加剤等の種々の要因の影響の評価には、有用な試験法といえる。

以上の検討により、当初の目標をほぼ満足する発泡性坐剤からの *in vitro* における炭酸ガスの放出を評価する試験法第1法を確立することができた。

第2章 炭酸ガス放出試験第2法の検討

前章で確立した第1法により坐剤からの炭酸ガスの放出を *in vitro* で評価した後、*in vivo* で十分な有効性および安全性が確認された発泡性坐剤は最終

的に医薬品としての品質を確保するために、安定性試験が実施される。近年、安定性の評価における *in vitro* の放出（溶出）試験の重要性は多くの研究者により指摘されるようになり、本発泡性坐剤においても品質を適切に評価できる試験方法の設定が必要となった。

第1法による測定では、試験液が攪拌されないため、有効成分である炭酸水素ナトリウムと無水リン酸二水素ナトリウムとの中和反応は完全には進行しなかった。また、本法は要因の変化に対する検出感度が高いため、坐剤の品質に影響を及ぼさない許容範囲内の要因の変化までも検出してしまう。したがって、本法は坐剤の処方化の検討には適しているが、最終的に確認する品質の評価には適していない。少なくとも本試験方法には、両薬物が完全に反応する条件を付与させる必要がある。そこで、著者は坐剤の品質の評価を目的とした新たな試験方法（以後第2法と称する）を確立するために、①両薬物を攪拌により完全に反応させる、②適切に評価できる放出速度とする、および③ばらつきを小さくするの3つのポイントに主眼を置いて検討した。

本章では、第2法における試験液量の設定、中和反応をスムーズに進行させるために添加したポリソルベート 80 の効果の確認、攪拌速度の設定ならびに前章同様市販発泡性坐剤を使用しての本法による評価を行った。

第1節 坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす試験液量およびポリソルベート 80 の影響

Fig. 6 に第2法で使用した装置の模式図を示す。本法は試験液を攪拌する点で第1法とは大きく異なっている。試験液には第1法同様炭酸ガスを飽和させた生理食塩液を使用した。中和反応をスムーズに進行させるために、さらに1%のポリソルベート 80 を添加した。炭酸ガスは第1法同様30分間のバブリングにより100 mlの試験液に完全に飽和させた。また、本装置により第1法と同様ハードカプセル剤を使用して添加回収試験を行った結果、本法における回収率は反応が完全に進行した場合の値に対して76.0%であった。しかしながら、検量線の相関係数は0.9957と第1法同様良好な直線性を示した（Fig. 2）。したがって、本法も発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出挙動を適切に評価で

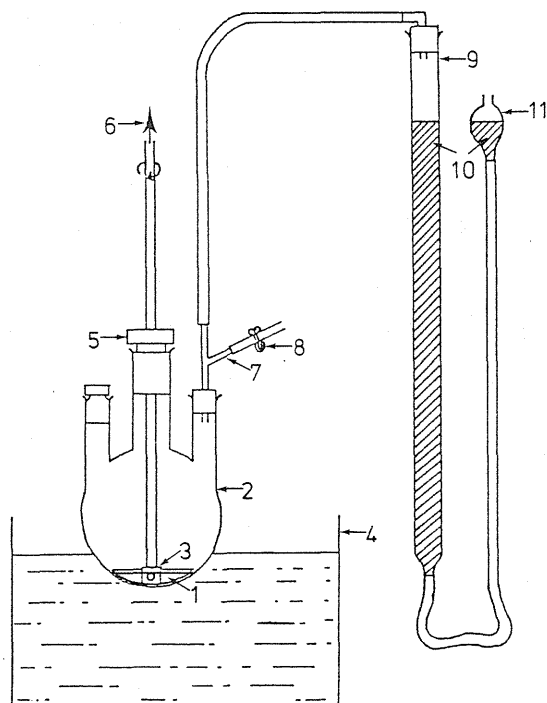


Fig. 6 Schematic Illustration of Apparatus Employed in Method 2 for Release Test 1: Medium, 2: Three-necked round-bottomed flask, 3: Teflon mixing wing, 4: Thermostatic bath, 5: Teflon seal, 6: Stirrer, 7: By-pass, 8: Pinch cock, 9: Gas burette, 10: Light liquid paraffin, 11: Leveling bulb.

きる試験方法であることがわかった。

一方、本法により一定の攪拌速度（82 rpm）における市販発泡性坐剤（ロット番号 C43）からの炭酸ガスの放出に及ぼす試験液量およびポリソルベート 80 の影響を調べた結果を Fig. 7 に示す。坐剤からの炭酸ガスの放出速度および放出量はポリソルベート 80 の添加により増加し、また試験液量により大きく影響を受けた。これらの中で、炭酸ガスは 1 % のポリソルベート 80 を含有する 20 ml の試験液中で、坐剤から比較的徐々に放出され、最大放出量に到達することがわかった。したがって、坐剤の品質の評価には、この条件を採用することにした。

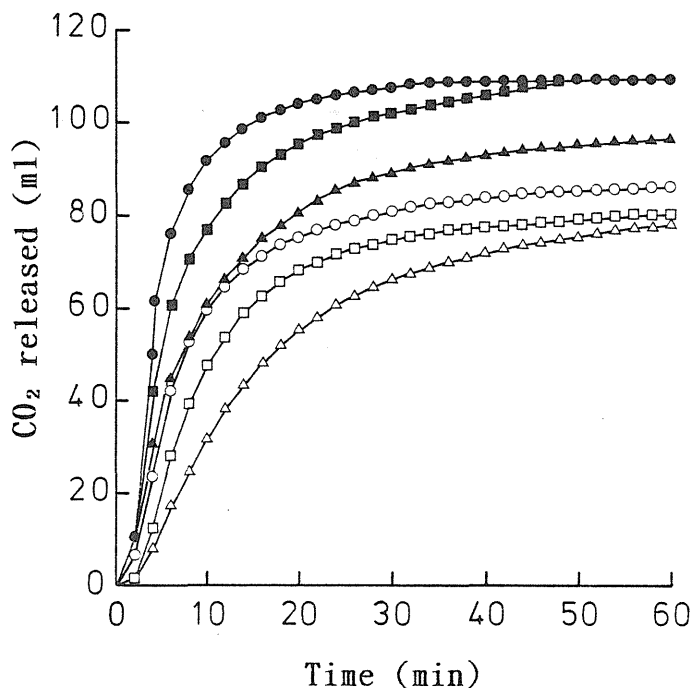


Fig. 7 Effect of Medium Volume and Polysorbate 80 on Release Profile of CO_2 from Suppository (Lot No. C43) Determined by Method 2
 Medium volume without polysorbate 80: (○)10 ml, (□)20 ml, (△)30 ml Medium volume with polysorbate 80: (●)10 ml, (■)20 ml, (▲)30 ml.

第2節 坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす攪拌速度の影響

前節と同一ロットの市販発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出挙動に及ぼす攪拌速度の影響を Fig. 8 に示す. 炭酸ガスの放出の速度と量は攪拌速度の増加とともに増加した. 攪拌速度が 310 rpm の場合, 炭酸ガスの放出は急速すぎて放出挙動を適切に評価することはできなかった. したがって, 坐剤の品質の評価には, 82 rpm の攪拌速度が第2法における最も適切な条件であることがわかった.

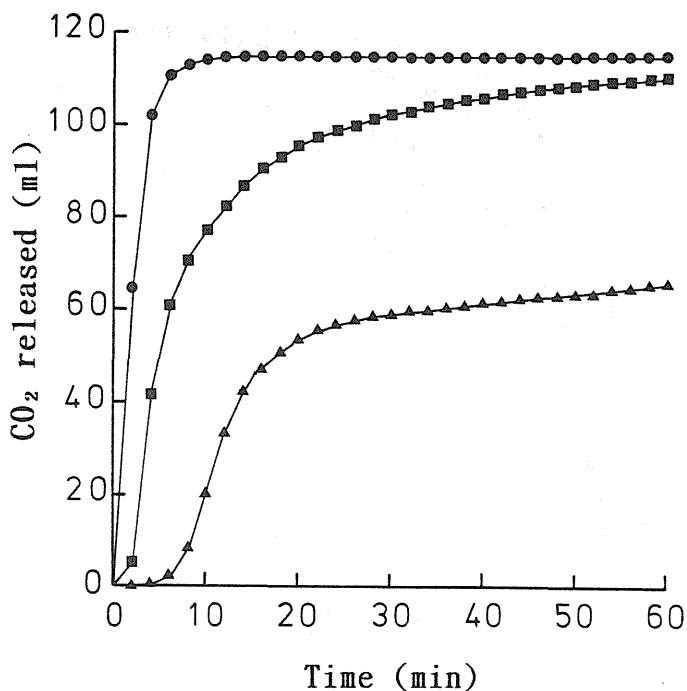


Fig. 8 Effect of Stirring Rate on Release Profile of CO₂ from Suppository (Lot No. C43) Determined by Method 2 Stirring rate: (●)310 rpm, (■)82 rpm, (▲)0 rpm.

第3節 坐剤からの炭酸ガスの放出

前節までに設定した条件の下で求めた 3 ロットの市販発泡性坐剤の炭酸ガスの放出曲線を Fig. 9 に示す。本法による測定の場合、第1法とは異なり炭酸ガスはいずれのロットの坐剤からもほぼ同様な挙動で放出された。60 分後の炭酸ガスの放出量はロット番号 C43>B42>A41 の順に高かった。この順は坐剤の製造時期の新しさの順に等しかった。したがって、本法は坐剤からの炭酸ガスの放出の経時変化を適切に評価できる試験方法であるものと思われた。さらに、ロット間における炭酸ガスの放出量の差は第1法で認められた差 (Fig.5 参照) よりも小さくなった。

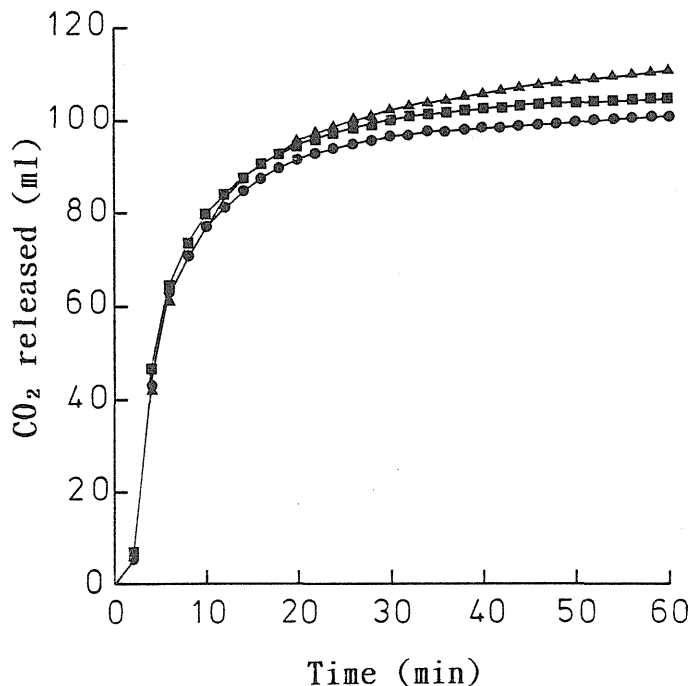


Fig. 9 Release Profile of CO_2 from Three Lots of Suppositories
Determined by Method 2 Lot No.: (●)A41, (■)B42, (▲)C43.

一方、炭酸ガスの放出を相対的に評価するために、個々の炭酸ガス容量を Fig. 2 に示した検量線よりおのおの百分率に換算し、これらを時間に対してプロットした。Fig. 10 に第1法および第2法によって求めた3ロットの市販発泡性坐剤の百分率に換算した放出曲線を示す。本結果より、第1法の場合、炭酸ガスは坐剤から放出されるべき量の60%しか放出されなかったが、第2法ではほぼ100%であることがわかった。また、第2法の場合、第1法に比較して標準偏差が小さくなり、品質管理上好ましかった。

以上の検討により、炭酸ガスの最大放出量が得られ、しかも放出曲線のばらつきが比較的小さな試験法第2法を確立することができた。本法は発泡性坐剤の品質の評価に適した試験方法であり、第1法とともに本坐剤の製剤化検討に十分適用が可能である。

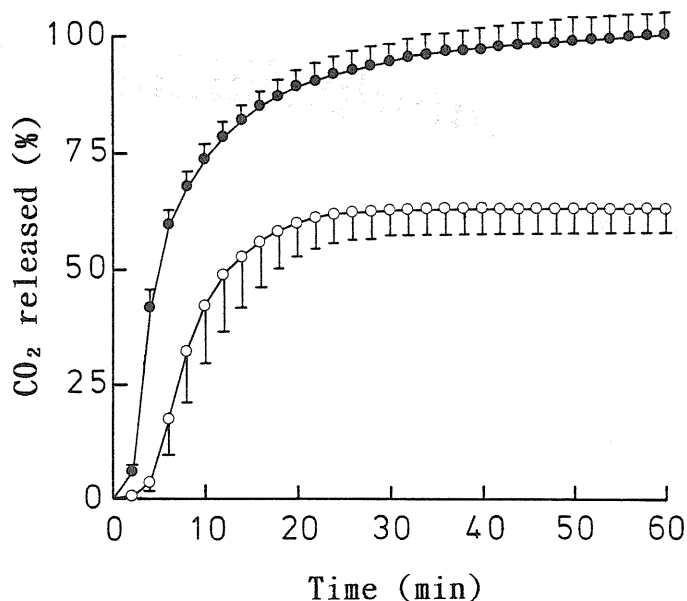


Fig. 10 Release Profile of CO₂ from Suppository Determined by Two Different Methods (○)Method 1, (●)Method 2. Each value represents the mean \pm S.D. (n=9).

第3章 炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤の影響

油脂性基剤を使用した坐剤は直腸内投与後、体温で溶融してはじめてその作用が発現する。したがって、坐剤にとって融点は重要な評価項目であり、坐剤の品質管理では、溶融温度試験が義務づけられている³⁵⁾。また、このような坐剤は経時的に融点が徐々に上昇し³⁶⁻⁴³⁾、それに伴い坐剤からの薬物の放出およびバイオアベイラビリティも大きく低下することが知られている⁴⁰⁻⁴³⁾。したがって、坐剤の製剤化検討においては、貯蔵方法も念頭に置いた経時的な融点の上昇を見込んだ適切な融点の設定が必要となる。通常、適切な融点を坐剤に付与させるためには、低融点の基剤に高融点の基剤が配合される。また、流通上、これら基剤の組成を季節により変動させることも認められている。

一方、半合成のトリグリセリドである油脂性坐剤基剤にはモノグリセリドおよびジグリセリドを含有する水酸基価の高い基剤も市販されている。水酸基価の高い基剤はモノグリセリドの界面活性効果により薬物の放出およびバイオバイラビリティに大きな影響を及ぼすことが知られている^{24, 44, 45)}。そこで、著者は発泡性坐剤の処方化のために、はじめに炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤の融点および水酸基価の影響について明らかにした。

本章では、低融点で水酸基価の小さな基剤として Witepsol H-15，低融点で水酸基価の大きな基剤として Witepsol W-35 ならびに高融点の基剤として Witepsol E-85 を使用し、種々の融点および水酸基価を有する坐剤を調製し、炭酸ガスの放出に及ぼすこれら要因の影響を調べた。

第1節 Witepsol H-15 および E-85 系基剤の影響

第1法により求めた種々の Witepsol H-15 および E-85 系坐剤の炭酸ガスの放出曲線を Fig. 11 に示す。なお、本章で使用された全発泡性坐剤の処方をまとめて Table 1 に示す。基剤中の Witepsol E-85 含量が 20% 以下の場合、炭酸ガスの放出挙動は Witepsol E-85 含量に影響を受けなかった。しかしながら、Witepsol E-85 含量が 30% 以上になると、放出曲線にはラグタイムが認められた。さらに、Witepsol E-85 含量が 40% になるとラグタイムはかなり延長した。したがって、発泡性坐剤の炭酸ガスの放出曲線で認められたラグタイムの延長は高融点の基剤である Witepsol E-85 含量の増加すなわち坐剤基剤の融点の上昇に基づいた現象と思われた。

Table 1 Formulae of Effervescent Suppositories Employed in Chapter 3

Rp.	Active ingredient*		Additive**		Base***			Total
	NaHCO ₃ (mg)	NaH ₂ PO ₄ (mg)	AS(mg)	SLP(mg)	H-15(mg)	W-35(mg)	E-85(mg)	
1					1352	-	-	
2					1284	-	68	
3					1217	-	135	
4					1149	-	203	
5					1082	-	270	
6					1014	-	338	
7					946	-	406	
8					879	-	473	
9	500	680	34	34	811	-	541	2.6
10					-	1352	-	
11					-	1284	68	
12					-	1217	135	
13					-	1149	203	
14					-	1082	270	
15					-	1014	338	
16					-	946	406	
17					-	879	473	
18					-	811	541	

* NaHCO₃:sodium bicarbonate, NaH₂PO₄:sodium dihydrogen phosphate anhydrous ** AS:Aerosil 200, SLP:SLP white *** H-15, W-35, E-85: Witepsol H-15, W-35, E-85

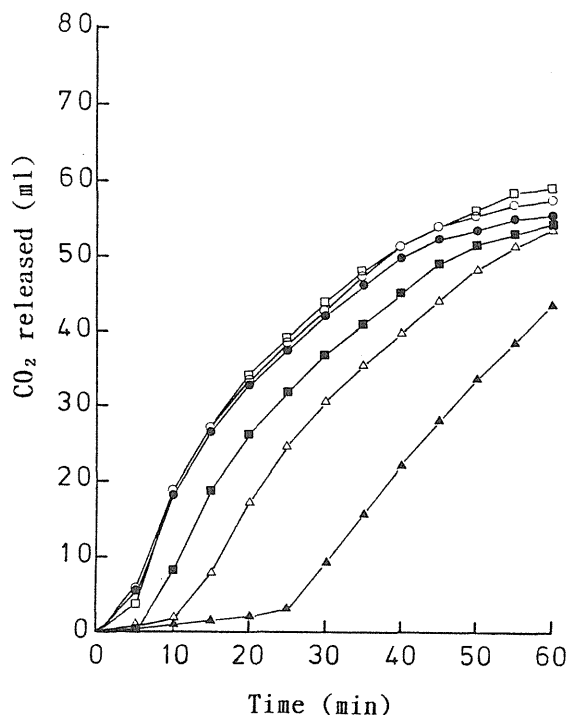


Fig. 11 Release Profile of CO_2 from Suppository Prepared Using Different Ratios of Witepsol H-15 and E-85 Amount of Witepsol E-85 in base: (○)without, (●)10%, (□)20%, (■)30%, (△)35%, (▲)40%.

第2節 Witepsol W-35 および E-85 系基剤の影響

Fig. 12 に第1法によって求めた種々の Witepsol W-35 および E-85 系坐剤の炭酸ガスの放出曲線を示す。基剤中の Witepsol E-85 含量が 20% 以下の場合、炭酸ガスの放出挙動は Witepsol H-15 および E-85 系坐剤同様 Witepsol E-85 含量には有意に影響を受けなかった。しかし、Witepsol E-85 含量が 30% になると、試験液の温度 (37°C) の影響を受け始め、ラグタイムは急激に延長した。全体的に、Witepsol W-35 および E-85 系坐剤からの炭酸ガスの放出の速度と量は Witepsol H-15 および E-85 系坐剤と比較して高かった。これは水酸基価の高い Witepsol W-35 中に含有されているモノグリセリドの界面活性作用により両薬物が試験液に濡れ易くなり、炭酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムの中和反応が促進されたための結果と考えられる。

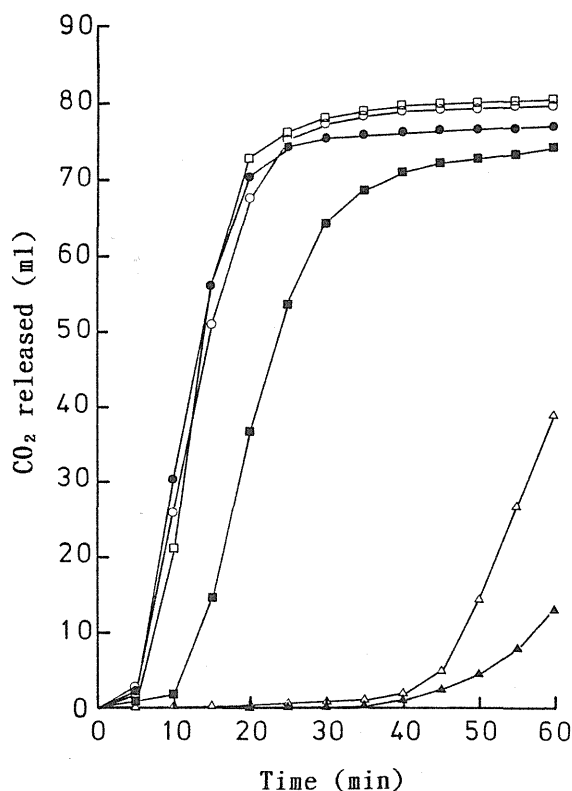


Fig. 12 Release Profile of CO_2 from Suppository Prepared Using Different Ratios of Witepsol W-85 and E-85 Amount of Witepsol E-85 in base: (○)without, (●)10%, (□)20%, (■)30%, (△)35%, (▲)40%.

第3節 坐剤の融点および粘度に及ぼす坐剤基剤の影響

坐剤からの炭酸ガスの放出挙動を考察するために、坐剤の融点および粘度を測定した。Fig. 13 に坐剤の融点および粘度に及ぼす Witepsol E-85 の影響を示す。本結果には、坐剤から炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを除いた基剤（すなわち坐剤基剤および添加剤）の融点も Witepsol E-85 の含量に対して同時にプロットされている。融点はいずれの系の坐剤も Witepsol E-85 の含量の増加に伴い直線的に上昇した。また、坐剤の融点は両薬物を含有しない基剤の融点に比較していずれも約 1°C 高かった。これは基剤に不溶な炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムが高濃度（約 45%）分散されているための結果である。したがって、両薬物を含有する本坐

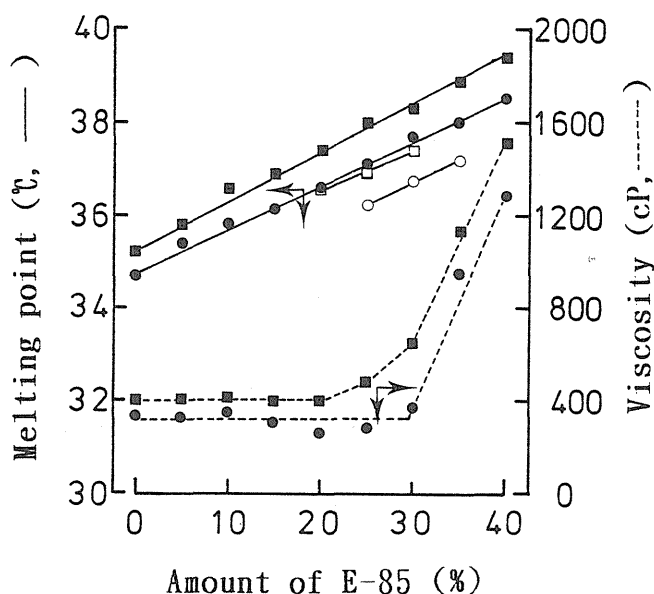


Fig. 13 Effect of Witepsol E-85 on Melting Point of Suppository or Base and Viscosity of Suppository Suppository: (●)Witepsol H-15 and E-85, (■)Witepsol W-35 and E-85 Base:(○)Witepsol H-15 and E-85, (□)Witepsol W-35 and E-85.

剤の融点はこの場合、見かけの融点であることがわかった。

一方、Witepsol H-15 および W-35 系の坐剤の粘度は Witepsol E-85 含量がおののおの 30% および 20% までは変化しなかったが、おののおの 35% および 30% の Witepsol E-85 含量から急激に増加し始めた。基剤の融点が試験液の温度である 37°C を超えたときの Witepsol E-85 含量もおののおの 35% および 30% であった。したがって、坐剤の粘度の急激な増加は 37°C の基剤中に共存している高融点の固相成分の増加に基づいた現象であることがわかった。一方、Witepsol W-35 系坐剤の炭酸ガスの放出曲線で認められたラグタイムが Witepsol H-15 系坐剤より長いのは Fig. 13 に示されているように Witepsol W-35 系坐剤の方が Witepsol H-15 系坐剤より融点が高いためである。

以上の結果より、発泡性坐剤に配合する坐剤基剤の融点および水酸基価は炭酸ガスの放出に大きな影響を及ぼすことが明らかになった。したがって、特に本坐剤の融点の設定にあたっては、経時的な坐剤の融点の上昇を十分に考慮に

いれた製剤設計の必要なことが再確認された。

第4章 炭酸ガスの放出挙動に及ぼす添加剤の影響

本発泡性坐剤には水溶性薬物である炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムの分散剤として高純度的大豆レシチン（以後商品名である SLP ホワイトと称する）が配合されている。レシチンは直腸粘膜に対して安全性の高い添加剤であり、その水添化レシチンは徐放性坐剤の効果的な添加剤として使用されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。前章では、水酸基価の高い坐剤基剤である Witepsol W-35 中に含有されているモノグリセリドが発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出の速度と量を有意に高めることを述べた。大豆レシチンはモノグリセリド同様 H. L. B. 値の比較的低い油溶性の界面活性剤であるため、発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出にかなりの影響を及ぼすものと推察された。

一方、本坐剤で増粘剤として使用された軽質無水ケイ酸（以後商品名である Aerosil 200 と称する）は薬物および他の添加剤に対して化学的に不活性であり⁴⁹⁾、大豆レシチン同様直腸粘膜に対して刺激性を有さない²³⁾。Aerosil 200 は坐剤基剤の粘度を高め、薬物の沈降速度を軽減し、薬物の均一化を図るために本坐剤に添加されている。しかしながら、一般に熔融状態の坐剤の粘度は薬物の放出およびバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼすことが知られており^{50, 51)}、本坐剤においても処方化のために Aerosil 200 の炭酸ガスの放出に及ぼす影響を確認する必要性がでてきた。

本章では、坐剤基剤として炭酸ガスの放出性に優れた効果を示した Witepsol W-35 を測定温度の影響を避けるため単独で使用し、種々の量の SLP ホワイトおよび Aerosil 200 を含有する発泡性坐剤を調製し、これら添加剤の炭酸ガスの放出挙動に及ぼす影響について第1法により調べた。

第1節 大豆レシチンの影響

はじめに、本章で使用された発泡性坐剤の処方をまとめて Table 2 に示す。

Table 2 Formulae of Effervescent Suppositories Employed in Chapter 4

Rp.	Active ingredient*		Additive**		Base***	Total
	NaHCO ₃ (mg)	NaH ₂ PO ₄ (mg)	AS(mg)	SLP(mg)	W-35(mg)	(g)
1	500	680	-	34	1386	2.6
2			17		1369	
3			34		1352	
4			51		1335	
5			68		1318	
6			85		1301	
7			102		1284	
8				-	1386	
9				17	1369	
10				34	1352	
11				51	1335	
12				68	1318	
13				85	1301	
14				102	1284	

* NaHCO₃:sodium bicarbonate, NaH₂PO₄:sodium dihydrogen phosphate anhydrous ** AS:Aerosil 200, SLP:SLP white *** W-35:Witepsol W-35

Fig. 14 には、Aerosil 200 の添加量を一定に保った坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす SLP ホワイトの影響を示す。これらのうち、SLP ホワイトを含有する坐剤の放出速度は SLP ホワイトをまったく含有しない坐剤と比較していずれも有意に高かった。SLP ホワイトの量が 1.3% 以上の場合、炭酸ガスの放出速度は SLP ホワイトの増加とともに減少する傾向を示した。これより、濡れの促進は 1.3% の SLP ホワイトで終了したように思われる。一方、試験管中で坐剤から放出される炭酸ガスによって作られる泡の起泡力および泡沫安定度は SLP ホワイトの増加とともに増加する。したがって、炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムはより効果的に泡中に取り込まれるようになる。これより、炭酸水素ナトリウムの無水リン酸二水素ナトリウムとの反応速度は SLP ホワイトの量の増加とともに減少したものと考えられる。なお、SLP ホワイトの炭酸ガスの放出に及ぼす影響についてはさらに、次章で詳しく触れる。

以上の結果より、発泡性坐剤に分散剤として添加された大豆レシチンは前章におけるモノグリセリド同様薬物の試験液との濡れを促進し、炭酸ガスの放出

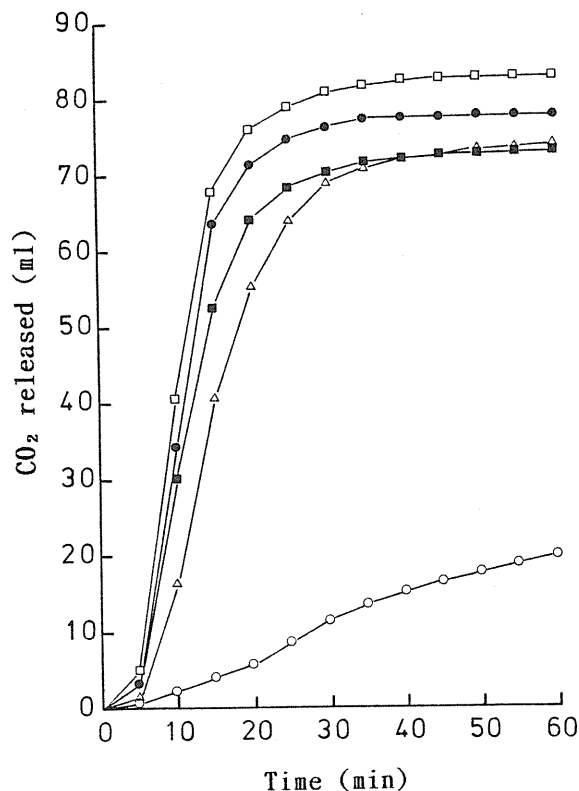


Fig. 14 Effect of SLP White on Release Profile of CO₂ from Suppository Amount of SLP White: (○)without, (●)0.65%, (□)1.3%, (■)2.6%, (△)3.9%.

の速度と量を有意に高める作用を有することが明らかになった。

第2節 Aerosil 200 の影響

Fig. 15 に SLP ホワイトの添加量を一定に保った坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす Aerosil 200 の影響を示す. Aerosil 200 を含有しない坐剤からの炭酸ガスの放出は非常に早く, 10 分後には一定となり, 図中の坐剤では最も高い放出量を示した. また, 坐剤からの炭酸ガスの放出の速度は Aerosil 200 の添加量の増加とともに減少した. これらの中で, 2.6%以上の Aerosil 200 を含有する坐剤は典型的な徐放性の放出挙動を示した. 本発泡性坐剤の Aerosil 200 による放出速度の低下効果⁵²⁾は ジクロフェナックナトリウム²³⁾および

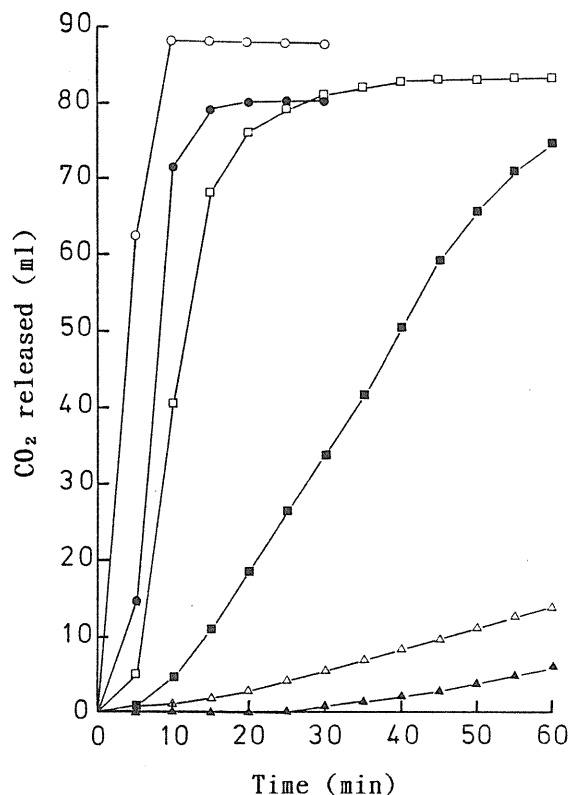


Fig. 15 Effect of Aerosil 200 on Release Profile of CO_2 from Suppository Amount of Aerosil 200: (○)without, (●)0.65%, (□)1.3%, (■)1.95%, (△)2.6%, (▲)3.9%.

スルピリン坐剤²⁴⁾で認められた効果よりもかなり大きかった。

以上の結果より、本発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出の速度と量は Aerosil 200 の影響を大きく受けることが明らかとなった。また、炭酸ガスの放出に及ぼす添加剤の影響は Aerosil 200 の方が SLP ホワイトよりも大きいこともわかった。したがって、本坐剤からの炭酸ガスの放出挙動は他のいくつかの薬物でも報告されているように熔融状態の坐剤の粘度に大きく影響を受けるものと示唆された。

第3節 坐剤の融点および粘度に及ぼす添加剤の影響

Fig. 16 に坐剤の融点および粘度に及ぼす添加剤の影響を示す。坐剤の融点

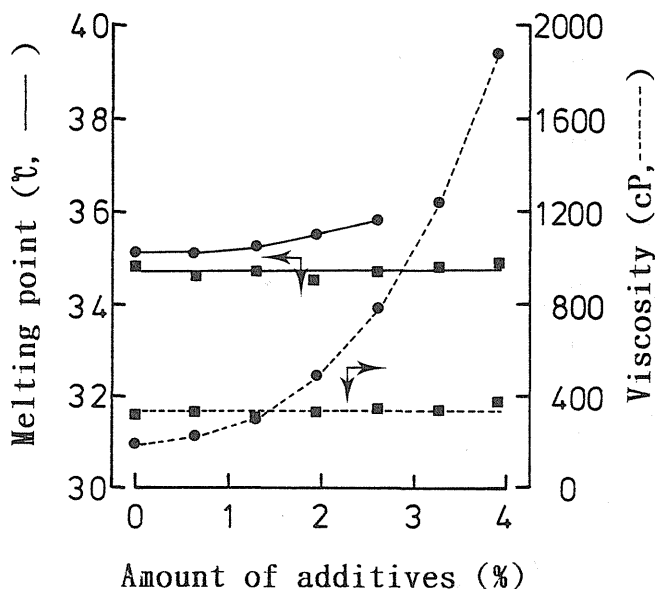


Fig. 16 Effect of Additive on Melting Point and Viscosity of Suppository Additive: (●)Aerosil 200, (■)SLP white.

は Aerosil 200 の添加量が 2.6%まで Aerosil 200 の量とともに緩やかに上昇した。しかしながら、3.25%以上の Aerosil 200 を含有する坐剤の融点は溶融状態の坐剤の粘度が高すぎて、融点測定時にキャピラリー管中で浮上せず、もはや測定することはできなかった。一方、溶融状態の 37°Cにおける坐剤の粘度は融点とは異なり Aerosil 200 の添加量とともに顕著に増加し、炭酸ガスの放出すなわち炭酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの中和反応に大きく影響を及ぼすことが明らかになった。

一方、SLP ホワイトは坐剤の融点および粘度に対してまったく影響を及ぼさなかった。後者の結果はジフルニサル坐剤において SLP ホワイトが粘度を低下させた結果⁵³⁻⁵⁵⁾とは大きく異なっていた。これは基剤に不溶な炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムがジフルニサル(約 19%)よりもかなり多く(約 45%)坐剤に含有されているため、SLP ホワイトの効果が遮蔽された結果と考えられる。

以上の結果より、Fig. 15 で認められた発泡性坐剤からの炭酸ガスの急激な放出の低下は Aerosil 200 による溶融状態の坐剤の粘度の急激な上昇に基づい

た現象であることが確認された。また、坐剤の調製工程において、2.6%以上の Aerosil 200 を含有する発泡性坐剤は粘度が高すぎて流動性に乏しく、プラスチックコンテナへの充填が困難であった。したがって、発泡性坐剤への Aerosil 200 の最適な添加量の設定にあたっては、炭酸ガスの放出挙動の他に本添加剤の本来の添加目的である薬物の沈降速度の軽減の程度ならびに坐剤のレオロジー特性も加えた総合的な評価が必要となる。

第 5 章 炭酸ガスの放出パラメータに及ぼす添加剤の効果

前章では、発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出の速度と量に及ぼす大豆レシチンの効果に明確な濃度依存性は認められなかった。そこで本章では、はじめに大豆レシチンの明確な効果を調べるために、坐剤基剤にモノグリセリド含量が最も少なく⁵⁶⁾融点も測定温度より十分に低いファーマゾール B-105 を使用し、さらに、SLP ホワイートの添加濃度の範囲も前章より狭く設定して坐剤を調製し、第 1 法により本坐剤からの炭酸ガスの放出性を評価した。さらに、添加剤である Aerosil 200 と SLP ホワイートの複合効果を調べるために、種々の添加剤濃度におけるもう一方の添加剤の炭酸ガスの放出に及ぼす影響についても詳細に評価した。

各測定値は第 1 章に示した式 (4) により一定の条件における放出量に換算した後、式 (5) および (6) により各時間の 1 分または 2 分前から 1 分間に放出された炭酸ガス量へさらに変換し、これらを時間に対してプロットした。すなわち、30 分までは

$$\Delta V_t = V_t - V_{t-1} \quad (t = 1, 2, \dots, 29, 30) \quad (5)$$

となり、30 分後では

$$\Delta V_t = (V_t - V_{t-2}) / 2 \quad (t = 32, 34, \dots, 58, 60) \quad (6)$$

となる。得られた炭酸ガスの ΔV_t 対時間曲線より ΔV_t が最大値に達する時間 (T_{\max}) およびこのときの ΔV 値 (ΔV_{\max}) を求め、60 分間に放出された総炭酸ガス容量 (V_{60}) とともにこれらを放出のパラメータとして設定し、各坐剤からの炭酸ガスの放出の速度と量について評価した

本章では、発泡性坐剤からの放出性の評価をこれまでの通常の累積値によるパターン評価から差をより明確に検出することのできる上述した微分曲線に近い ΔV_t の時間変化曲線およびパラメータ評価に変え、添加剤である Aerosil 200 および SLP ホワイートの炭酸ガスの放出に及ぼす影響についてさらに明らかにした。

第1節 大豆レシチンの効果

はじめに、本章で使用された全発泡性坐剤の処方をまとめて Table 3 に示す。

Table 3 Formulae of Effervescent Suppositories Employed in Chapter 5

Rp.	Active ingredient*		Additive**		Base***	Total (g)
	NaHCO ₃ (mg)	NaH ₂ PO ₄ (mg)	AS(mg)	SLP(mg)	B-105(mg)	
1			34.0	6.8	1379.2	
2				13.6	1372.4	
3				20.4	1365.6	
4				27.2	1358.8	
5				34.0	1352.0	
6			6.8	6.8	1406.4	
7					1399.6	
8					1392.8	
9					1386.0	
10	500	680	6.8	10.2	1403.0	2.6
11					1396.2	
12					1389.4	
13					1382.6	
14			6.8	13.6	1399.6	
15					1392.8	
16					1386.0	
17					1379.2	
18			6.8	17.0	1396.2	
19					1389.4	
20					1382.6	
21					1375.8	

* NaHCO₃:sodium bicarbonate, NaH₂PO₄:sodium dihydrogen phosphate anhydrous ** AS:Aerosil 200, SLP:SLP white *** B-105:Pharmasol B-105

Fig. 17 には、炭酸ガスの ΔV_t の時間変化曲線に及ぼす SLP ホワイトの影響を示す。SLP ホワイトの添加量が 0.26% の場合、炭酸ガスは坐剤からほとんど放出されず、 V_{60} もわずか 5.3 ml であった。これは前章の Fig 14 に示した SLP ホワイトを含有しない Witepsol W-35 を坐剤基剤とする坐剤における 20 ml と比較すると有意に低い値である。したがって、炭酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムの中和反応は坐剤基剤の水酸基価の影響を顕著に受けることが本章でも確認された。 ΔV_t の時間変化曲線はその後 SLP ホワイトの添加量の増加とともに上昇し、 ΔV_{max} および V_{60} も増加したが、 T_{max} には明確な傾向は認められなかった。

一方、Fig. 18 に個々の坐剤の V_{60} および ΔV_{max} の平均値に及ぼす SLP ホワイトの影響を示す。 V_{60} は SLP ホワイトの添加量が 0.78% までは急速に増加し、その後ほぼ一定となり、炭酸ガスの放出量に及ぼす SLP ホワイトの効果

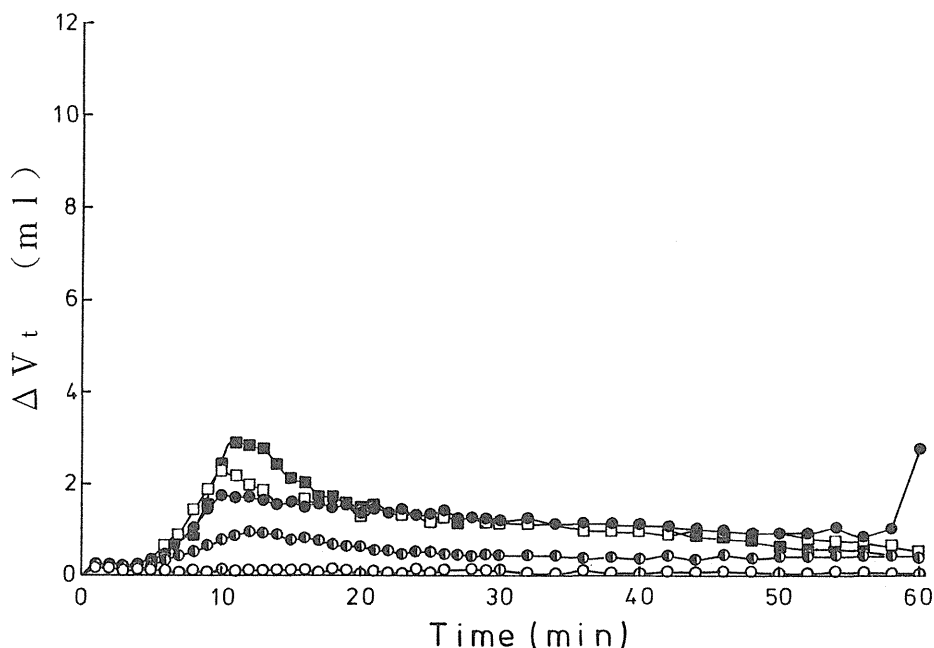


Fig. 17 ΔV_t vs. Time Curve of Suppository Containing 1.3% Aerosil 200 and Various Amount of SLP White SLP White: (○)0.26%, (◐)0.52%, (●)0.78%, (□)1.04%, (■)1.3%.

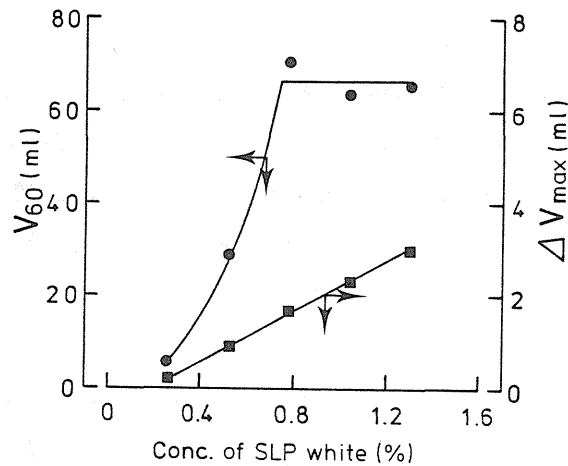


Fig. 18 Relationship between V_{60} or ΔV_{max} and Amount of SLP White (●) V_{60} , (■) ΔV_{max} .

に飽和が認められた。一方、 ΔV_{max} は SLP ホワイトの添加量の増加とともに直線的に増加した。

以上の結果より、坐剤基剤に水酸基価の小さなファーマゾール B-105 を使用することにより、基剤の影響が軽減され、坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす大豆レシチンの明確な効果を確認することができた。

第2節 Aerosil 200 の影響に対する大豆レシチンの効果

炭酸ガスの放出に及ぼす Aerosil 200 の影響に対する大豆レシチンの効果を調べるために、SLP ホワイトの添加量を一定（0.26, 0.39, 0.52 または 0.65 %）に保ち、Aerosil 200 の濃度を 0.26 ~ 1.04%まで変動させた坐剤を調製し、第1法により放出試験を行った。Figs. 19 および 20 に例として SLP ホワイトの添加量がおのおの 0.26 および 0.65%の場合の種々の Aerosil 200 濃度における各坐剤の ΔV_t の時間変化曲線を示す。 ΔV_{max} はいずれの場合も、Aerosil 200 の添加量の増加とともに順次減少した。 T_{max} は SLP ホワイトの

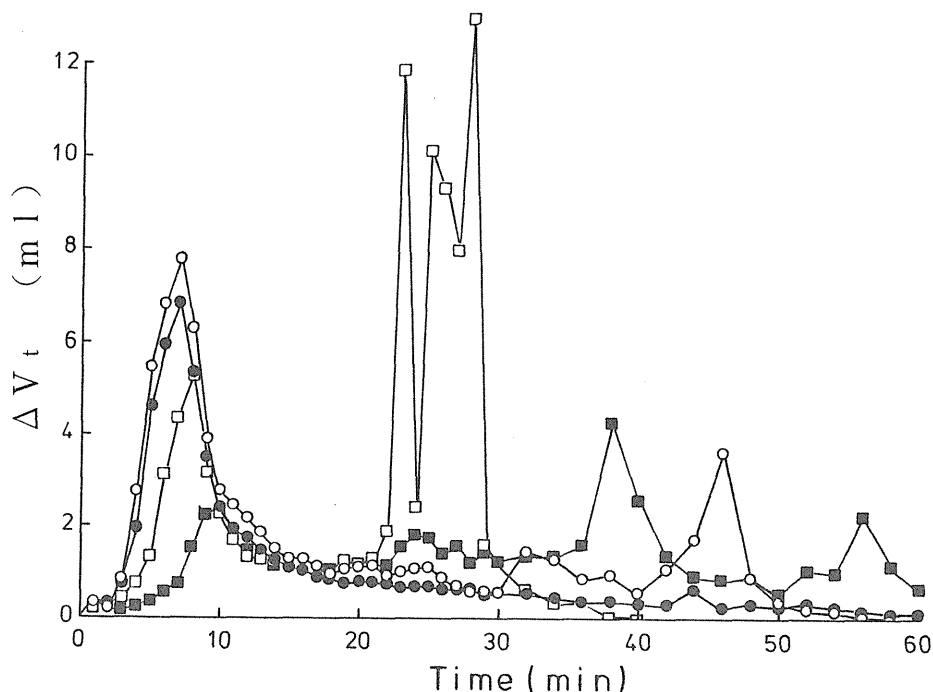


Fig. 19 ΔV_t vs. Time Curve of Suppository Containing 0.26% SLP
White and Various Amount of Aerosil 200 Aerosil 200 : (○)
0.26%, (●)0.52%, (□)0.78%, (■)1.04%.

添加量が 0.26% の場合, Aerosil 200 の添加量の増加とともに増加したが, 0.65% の場合には, ほとんど変化しなかった. また, SLP ホワイトの添加量が低濃度の 0.26% の場合, ΔV_t の時間変化曲線の消失相において大きな乱れが認められた. これは未反応の薬物が炭酸ガスにより基剤とともに泡中に取り込まれ, 試験管中で上昇し炭酸ガスの放出が弱まると泡が壊れて薬物が試験液中に落下し, 両薬物が急激に反応したために発生した現象である. したがって, 大豆レシチンは放出試験における炭酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムのスムーズな中和反応にも大きな影響を及ぼすことがわかった.

Table 4 に各坐剤の T_{max} , ΔV_{max} および V_{60} の平均値, ならびに ΔV_t の時間変化曲線の消失相における曲線の乱れの程度をまとめて示す. また, Fig. 21 にはこれら放出パラメータの 3 次元グラフを示す. T_{max} および ΔV_{max} はいず

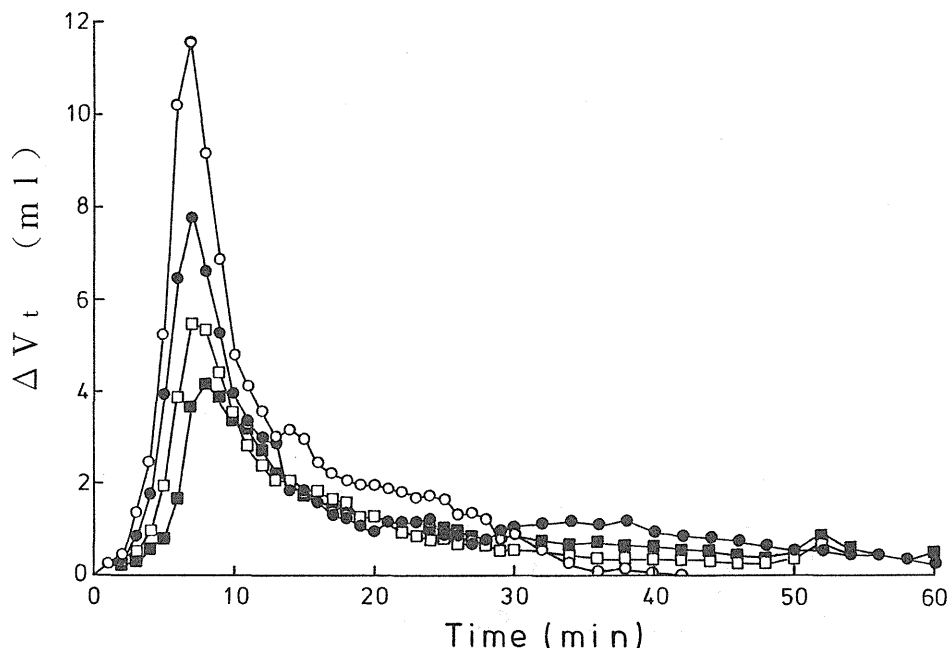


Fig. 20 ΔV_t vs. Time Curve of Suppository Containing 0.65% SLP
White and Various Amount of Aerosil 200 Aerosil 200 : (○)
0.26%, (●)0.52%, (□)0.78%, (■)1.04%.

れの SLP ホワイト添加量においても Aerosil 200 の添加量の増加とともにほぼ直線的におおの増加および減少した。したがって、Aerosil 200 は坐剤からの炭酸ガスの放出速度を抑制する作用を有することが明らかとなった。

一方、SLP ホワイトの添加量が 0.26, 0.39 および 0.52% の系の坐剤の場合、 V_{∞} に対する Aerosil 200 の明確な濃度依存性は認められなかった。これは ΔV_t の時間変化曲線の消失相における薬物の不規則な反応が原因となっている。しかしながら、SLP ホワイトの添加量が 0.65% になると、両薬物は規則的に反応するようになり、 V_{∞} は Aerosil 200 の添加量の増加とともにほぼ濃度依存的に減少した。消失相における曲線の乱れの程度はばらつきがあるものの、Aerosil 200 の添加量の増加に伴い増加する傾向が認められた。また、これら Aerosil 200 の効果は SLP ホワイトの添加量の増加とともに弱まる傾向が認められた。

Table 4 Effect of Aerosil 200 on the Rate and Extent of CO₂ Released from Effervescent Suppository

Rp.	SLP(%)	AS(%)	$T_{max}(\text{min})$	$\Delta V_{max}(\text{ml})$	$V_{60}(\text{ml})$	Irregularity*
6	0.26	0.26	7.0 ± 0	7.8 ± 0.2	87.1 ± 10.8	+
7		0.52	6.7 ± 0.3	7.0 ± 0.2	60.8 ± 1.1	±
8		0.78	7.7 ± 0.3	5.7 ± 0.6	96.8 ± 2.8	+++
9		1.04	9.7 ± 0.3	2.5 ± 0.1	78.7 ± 3.7	++
10	0.39	0.26	6.7 ± 0.3	7.4 ± 0.2	103.2 ± 1.3	+
11		0.52	7.3 ± 0.3	5.8 ± 0.1	74.0 ± 7.3	±
12		0.78	8.0 ± 0.6	5.8 ± 0.6	62.7 ± 0.6	±
13		1.04	9.0 ± 0	2.4 ± 0.1	78.5 ± 12.2	++
14	0.52	0.26	6.3 ± 0.3	8.4 ± 0.2	92.3 ± 0.2	±
15		0.52	7.0 ± 0	5.9 ± 0.3	75.8 ± 1.6	±
16		0.78	7.3 ± 0.3	3.7 ± 0.4	74.5 ± 7.7	+
17		1.04	7.0 ± 0	2.5 ± 0.4	79.6 ± 9.7	+
18	0.65	0.26	7.0 ± 0	11.5 ± 0.4	96.6 ± 1.0	±
19		0.52	7.0 ± 0	7.8 ± 0.4	88.5 ± 1.3	±
20		0.78	7.3 ± 0.3	5.5 ± 0.2	64.2 ± 2.0	±
21		1.04	8.0 ± 0	4.2 ± 0.1	64.4 ± 1.0	±

Each value of the parameter represents the mean \pm S.E. (n=3).

* The irregularity in elimination phase of ΔV_t vs. time curve was evaluated according to the following grade: (−)none, (±)slight, (+)mild, (++)moderate, (+++)severe.

次に、Aerosil 200 の直線的な効果が認められた T_{max} および ΔV_{max} について、これらの回帰式を求め (Table 5)，これら回帰式の傾きおよび定数に及ぼす SLP ホワイトの影響を調べた。Fig. 22 に T_{max} の回帰式の傾きおよび定数に及ぼす SLP ホワイトの影響を、また、Fig. 23 には ΔV_{max} の回帰式の負の傾きおよび定数に及ぼす SLP ホワイトの影響をおのおの示す。 T_{max} の回帰式の傾きは Aerosil 200 による T_{max} の上昇能に相当し、 ΔV_{max} の回帰式の負の傾きは ΔV_{max} の低下能に相当する。一方、定数は Aerosil 200 が無添加の場合のおのおの T_{max} および ΔV_{max} のゼロ外挿値である。 T_{max} の回帰式の傾きおよび定数は SLP ホワイトの添加量の増加とともにおのおの減少および増加した。したがって、SLP ホワイトは Aerosil 200 の T_{max} の上昇能を抑制することが本結果から明らかになった。また、 T_{max} の定数の増加は SLP ホワイトによる反応性の増加に伴う現象であり、徐放化による現象とは異なる。

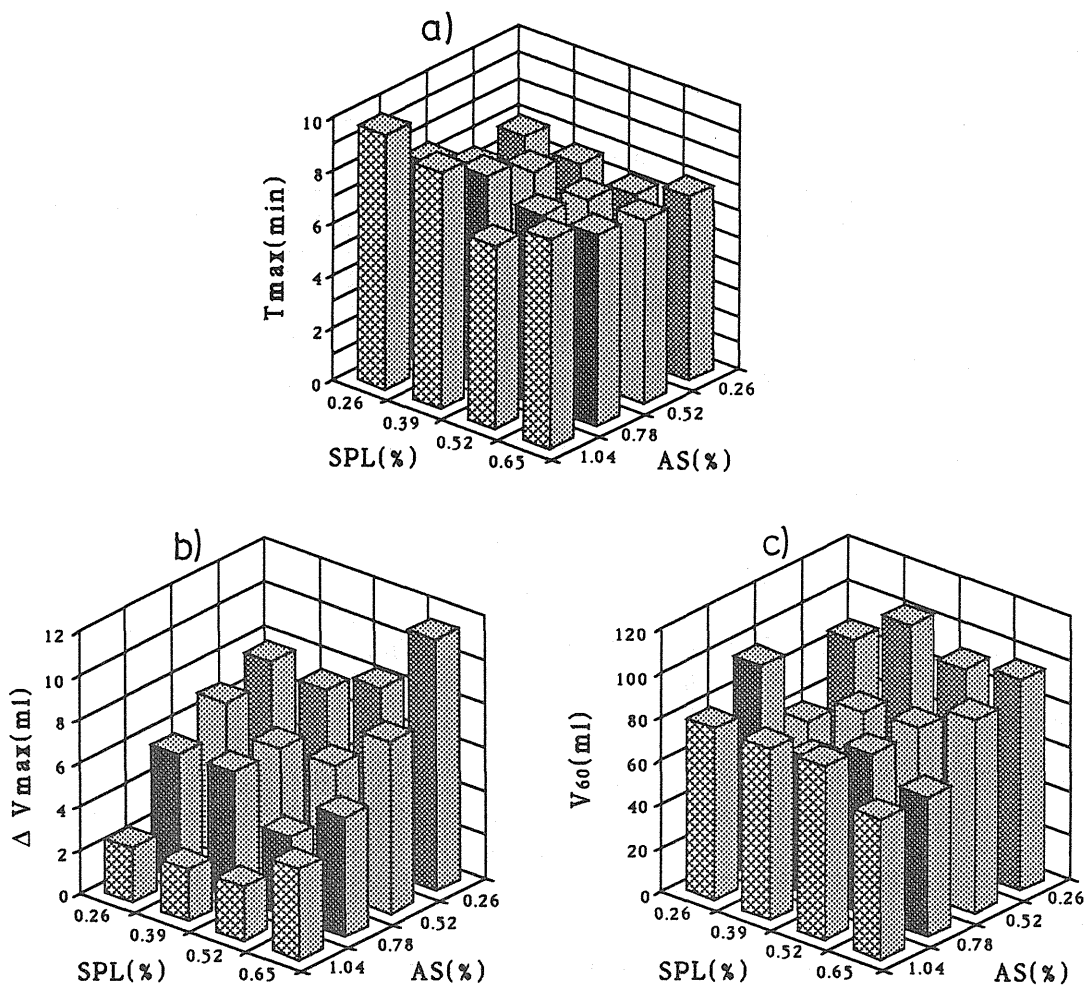


Fig. 21 Effect of Aerosil 200 and SLP White on T_{max} (a), ΔV_{max} (b) and V_{60} (c).

Table 5 Regression Line of T_{max} and ΔV_{max} vs. Amount of Aerosil 200

SLP(%)	Parameter	A*	B*	r**
0.26	T_{max}	3.50	5.50	0.870
0.26	ΔV_{max}	-6.62	10.05	-0.952
0.39	T_{max}	2.92	5.85	0.993
0.39	ΔV_{max}	-5.77	9.10	-0.919
0.52	T_{max}	0.92	6.30	0.730
0.52	ΔV_{max}	-7.65	10.10	-0.989
0.65	T_{max}	1.27	6.50	0.903
0.65	ΔV_{max}	-9.31	13.30	-0.976

* $y = A x + B$

** r:correlation coefficient

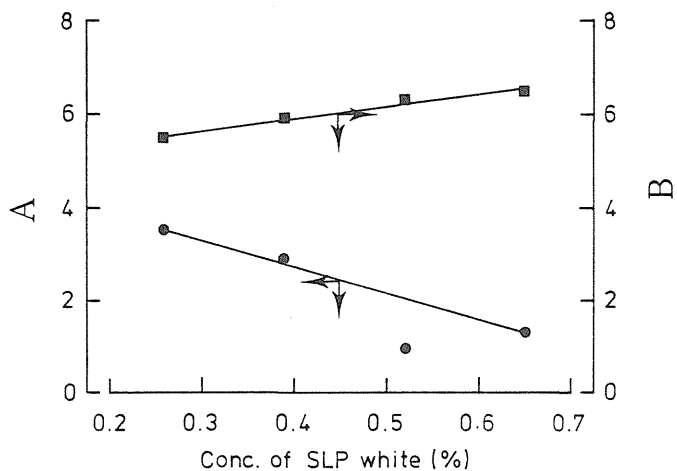


Fig. 22 Relationship between Slope (A) or Constant (B) of Regression Line of T_{max} vs. Aerosil 200 and Amount of SLP White (●)Slope, (■)Constant.

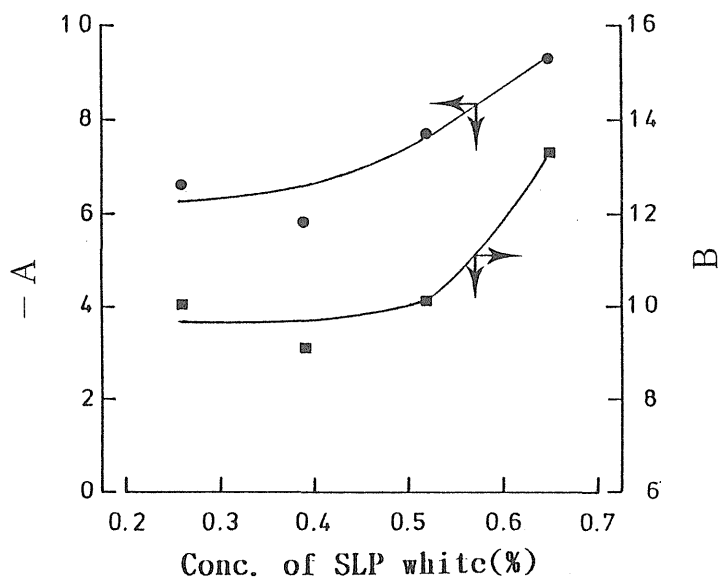


Fig. 23 Relationship between Negative Slope (A) or Constant (B) of Regression Line of ΔV_{max} vs. Aerosil 200 and Amount of SLP White (●)Negative slope, (■)Constant.

一方、 ΔV_{\max} の回帰式の負の傾きおよび定数はいずれも SLP ホワイートの添加量が 0.52%以降で急激に増加した。したがって、本濃度以降で SLP ホワイトは Aerosil 200 による ΔV_{\max} の低下能を増幅させることがわかった。これは ΔV_{\max} の定数が SLP ホワイートの添加量の増加とともに増加することから、Aerosil 200 が低濃度では SLP ホワイートの影響が強く、高い ΔV_{\max} を示し、その後は Aerosil 200 の影響により SLP ホワイートの効果が小さくなり、 ΔV_{\max} が低下し、結果として ΔV_{\max} の低下能を増幅させたものと考えられる。

第3節 大豆レシチンの影響に対する Aerosil 200 の効果

本節では、前節とは逆に炭酸ガスの放出に及ぼす大豆レシチンの影響に対する Aerosil 200 の効果を調べるために、Aerosil 200 の添加量を一定(0.26, 0.52, 0.78 または 1.04%)に保ち、SLP ホワイートの濃度を 0.26 ~ 0.65%まで変動させた発泡性坐剤の炭酸ガスの放出性を前節と同様に評価した。Table 6 にこれら各坐剤の T_{\max} 、 ΔV_{\max} および V_{60} の平均値、ならびに ΔV_t の時間変化曲線の消失相における曲線の乱れの程度をまとめて示す。しかしながら、これらの結果からはいずれのパラメータにおいても Aerosil 200 のような明確な濃度依存的な傾向は認められなかった。ただし、消失相における曲線の乱れの程度に関しては前節でも述べたように、いずれの Aerosil 200 の添加量においてもほぼ SLP ホワイートの濃度とともに減少した。

以上の結果より、増粘剤および分散剤として添加した Aerosil 200 および大豆レシチンである SLP ホワイトは発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出に対しておのおの抑制剤および促進剤としても作用することが明らかになった。このような互いに相反する作用を有する添加剤を発泡性坐剤に配合する際には、これら添加剤の炭酸ガスの放出に及ぼす影響を十分考慮に入れた製剤設計が必要なのことがわかった。

Table 6 Effect of SLP White on the Rate and Extent of CO₂ Released from Effervescent Suppository

Rp.	AS(%)	SLP(%)	T_{max} (min)	ΔV_{max} (ml)	V_{60} (ml)	Irregularity*
6	0.26	0.26	7.0±0	7.8±0.2	87.1±10.8	+
10		0.39	6.7±0.3	7.4±0.2	103.2±1.3	+
14		0.52	6.3±0.3	8.4±0.2	92.3±0.2	±
18		0.65	7.0±0	11.5±0.4	96.6±1.0	±
7	0.52	0.26	6.7±0.3	7.0±0.2	60.8±1.1	±
11		0.39	7.3±0.3	5.8±0.1	74.0±7.3	±
15		0.52	7.0±0	5.9±0.3	75.8±1.6	±
19		0.65	7.0±0	7.8±0.4	88.5±1.3	±
8	0.78	0.26	7.7±0.3	5.7±0.6	96.8±2.8	+++
12		0.39	8.0±0.6	5.8±0.6	62.7±0.6	±
16		0.52	7.3±0.3	3.7±0.4	74.5±7.7	+
20		0.65	7.3±0.3	5.5±0.2	64.2±2.0	±
9	1.04	0.26	9.7±0.3	2.5±0.1	78.7±3.7	++
13		0.39	9.0±0	2.4±0.1	78.5±12.2	++
17		0.52	7.0±0	2.5±0.4	79.6±9.7	+
21		0.65	8.0±0	4.2±0.1	64.4±1.0	±

Each value of the parameter represents the mean±S.E. (n=3).

* The irregularity in elimination phase of ΔV_t vs. time curve was evaluated according to the following grade: (−)none, (±)slight, (+)mild, (++)moderate, (+++)severe.

第6章 小括

十分な有効性および品質を有する発泡性坐剤を開発するために、はじめに坐剤から放出される本剤の本質である炭酸ガスを *in vitro* で評価する二種類の異なる試験方法について検討した。放出試験には本来ならば、処方化の検討から品質管理まで一貫して行える条件を付与させることが望ましいが、本剤の場合、直接的に放出される薬物ではなく間接的に発生する炭酸ガスをモニターしなければならず、全てを満足する試験方法を設定することは残念ながらできなかった。そこで、本坐剤からの炭酸ガスの放出の評価の目的を有効性の推定と品質の確保に分け、それぞれの目的に合った試験方法を独自に確立することにした。

第1章で述べた第1法は試験液量が少なく、試験液が攪拌されないため、比較的直腸内の生理的状态に近い条件を有しており、本坐剤の有効性の推定に適した試験方法と思われた。また、本法は要因のわずかな変化をも検出できる方法のため、放出に及ぼす坐剤基剤および添加剤等の種々の要因の影響の評価には特に有用な試験方法である。したがって、第1法は発泡性坐剤の製剤化の方向性を吟味する初期の製剤化検討に多くの情報を得ることのできる試験方法である。しかしながら、本法は試験液が攪拌されないため、未反応の薬物が残存してしまい、また、品質上問題とならない許容範囲内の要因の変動をも検出してしまうため、品質管理に適した試験方法とは言えない。

一方、第2章で述べた第2法は試験液が攪拌され、しかも反応をスムーズに進行させるポリソルベート 80 が添加されているため、両薬物は完全に反応し、放出曲線のばらつきも第1法と比較して小さくなった。本法は製造時期の異なる3ロットの坐剤を使用して行った放出試験で品質管理に十分適用可能な試験方法であることが確認された。したがって、本法は暫定的な処方が決定された後に実施される最終的な安定性試験への適用が可能である。本法を使用している本剤の安定性の評価に関しては第2編第6章で詳しく述べる。

次に、第3章から第5章に亘って述べた発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤および添加剤の影響の検討では、評価に第1法を用いたため、いずれも明確な効果が確認された。本坐剤からの炭酸ガスの放出の速度と量は坐剤の融点が測定温度を超えると急激に低下し、ラグタイムも延長した。したがって、坐剤の融点の設定に際しては坐剤の融点の経時的な上昇による放出の低下を念頭に置いた検討が必要ながわかった。また、坐剤基剤の水酸基価が高ければ高いほどモノおよびジグリセリド含量が多くなり試験液との濡れを促進するため、炭酸ガスの放出の速度と量は増加した。ゆえに、基剤の水酸基価に対しても十分留意する必要性のあることがわかった。水溶性薬物である炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムの分散剤として添加したSLP ホワイトはモノおよびジグリセリド同様濡れを促進し、炭酸ガスの放出の速度と量を高め、また、薬物をスムーズに反応させる作用も有することがわかった。一方、薬物の沈降防止のために添加した増粘剤であるAerosil 200は本剤からの炭酸ガスの放出の速度と量を低下させ、SLP ホワイトとは逆に抑制剤

として作用することが明らかとなった。これらの知見は第2編で述べる発泡性坐剤の本格的な製剤化検討の重要なキーポイントとなる。なお、第5章で述べた放出の3種のパラメータによる評価は通常の実験曲線による評価と異なり、わずかな差をも値として検出することができるため、他の薬物の一般的な放出の評価にも十分適用が可能である。

今後の課題として、第1法および第2法による評価と一部改良が必要となるが他の一般的な放出試験装置による評価⁵⁷⁻⁵⁹⁾との相関性が確認できれば、本発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出挙動の特性はさらに明確となろう。

第 2 編 発泡性坐剤の製剤化検討

一般に、医薬品としての製剤は含有する薬物の薬効が最大限に発揮され、予想される副作用を未然に防止するとともに、現在は包装も含めて実際の適用に便利でしかも誤用を防ぐ形態を有していなければならない⁶⁰⁾。また、有効性の確保という観点から製剤は定める期間内一定の品質を維持していなければならず、常に同じ品質の製剤が医療の場に安定に供給されなければならない。さらに、製剤はできるだけ多くの患者への適用を可能とするためにも安価に製造されなければならない。このように、医薬品の製剤化検討は有効性および安全性のみならず、安定性、生産性、使用性さらには経済性の確保までも念頭に置いた非常に幅広い総合的な検討が必要となってくる。

このような状況の基で著者は有効成分として炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを含有する発泡性坐剤の開発を目的とした製剤化検討を行い、前編では炭酸ガスの放出を評価する試験方法の確立から炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤の融点、基剤の水酸基価および二種類の添加剤の効果について述べ、本発泡性坐剤の製剤化の方針の概略を明らかにした。これらの中で薬物の沈降を防止するために添加した Aerosil 200 は本剤からの炭酸ガスの放出を顕著に抑制し、さらに、坐剤用プラスチックコンテナへの充填性にも大きな影響を及ぼすことがわかった。したがって、Aerosil 200 には薬物の沈降を防止しかつ炭酸ガスの放出性にも影響を及ぼさない至適添加量が存在することになる。本編でははじめに坐剤の製造条件について触れた後、本坐剤のレオロジー特性とともにこの至適量について明らかにする。

一方、種々の製剤化検討によって暫定的に確立された製剤はある時点で *in vivo* での有効性も評価されなければならない。本評価は通常薬物の血中動態を調べるバイオアベイラビリティ試験により行われているが、本坐剤の場合、局所的に作用する製剤のため、直接ヒトに投与し評価することにした。さらに、有効性の確認された暫定製剤は最終的に安定性を評価し、本剤の品質の確保に必要な貯蔵方法および有効期間についても明らかにされなければならない。

本編では、最終的に確立した発泡性坐剤の具体的な製剤化検討の経緯について上述した検討の他に坐剤の融点および坐剤用プラスチックコンテナの検討も

含め、以下7章に亘って報告する。

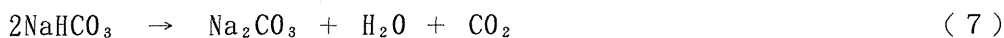
第1章 有効成分の熱分析および製造条件の検討

発泡性坐剤の有効成分の一つである炭酸水素ナトリウムは熱および水分に対してかなり不安定なため、坐剤の調製条件は予め明確に規定しておく必要がある。水分に関しては減圧可能な調製タンクを使用し、製造環境をコントロールすることによりその影響はほぼ回避することができる。そこで、炭酸水素ナトリウムの温度に対する安定性を無水リン酸二水素ナトリウムとともに示差走査熱量計（DSC）および熱重量計（TG）を使用して評価した。

本章では、炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムの DSC および TG 曲線からこれら薬物の熱に対する分解機構について明らかにし、本発泡性坐剤の調製温度および製造時のこれら薬物の添加順序を決定した。

第1節 炭酸水素ナトリウムの熱分析

Fig. 24 に炭酸水素ナトリウムの DSC および TG 曲線を示す。DSC および TG 曲線上には 93℃付近におのおの小さな吸熱ピークおよび 0.5%の重量減少が認められた。これらの変化は炭酸水素ナトリウムの付着水の蒸発に基づいた結果である。続いて、約 110 ～ 190℃付近におのおの大きな吸熱ピークおよび 35.5%の重量減少が認められた。これらの変化は式（7）に示したような炭酸水素ナトリウムからの炭酸ナトリウムへの分解に基づいている。ここで、TG 曲



線の重量減少は理論値〔 $(\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2) / 2\text{NaHCO}_3 \times 100 = 36.9\%$ 〕とほぼ等しかった。これらの結果より、炭酸水素ナトリウムは100℃以上で急激に分解することがわかり、坐剤の製造工程においては温度に十分注意する必要がある。また、文献的に炭酸水素ナトリウムは徐々にではあるが、約 50℃から分解する

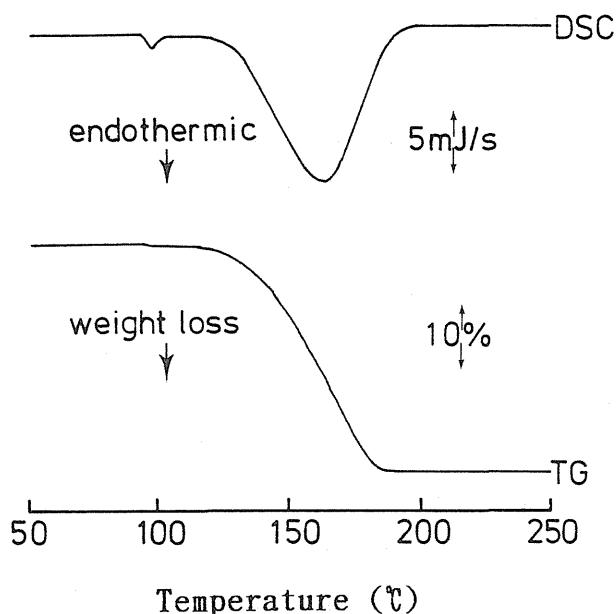


Fig. 24 DSC and TG Curves of Sodium Bicarbonate.

ことも知られている⁶¹⁾。したがって、坐剤の調製温度は本研究で使用した最も高融点の坐剤基剤である Witepsol E-85 (42-44°C) でも十分に融解する温度である 45°C に設定した。

第2節 無水リン酸二水素ナトリウムの熱分析

Fig. 25 に無水リン酸二水素ナトリウムの DSC および TG 曲線を示す。DSC および TG 曲線上の 200 ~ 225°C にはおのこの鋭い吸熱ピークおよび 7.0% の重量減少が認められた。これらの変化は式 (8) に示したような水の急激な蒸発を伴う無水リン酸二水素ナトリウムからのピロリン酸二水素二ナトリウムへの転移に基づいている。TG 曲線上で認められた重量減少は理論値



($\text{H}_2\text{O}/2\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 100 = 7.5\%$) にかなり近かった。これらの結果より、無水リ

ン酸二水素ナトリウムは炭酸水素ナトリウムより熱に対してはかなり安定であることがわかった。

以上の結果より，炭酸水素ナトリウムは安定性を確保するために，坐剤の製造過程では最後に添加した方が好ましいことがわかった。なお，本章での検討を通じて無機化合物の熱分解機構の解明に対する TG による熱分析の有用性を再認識することができた。

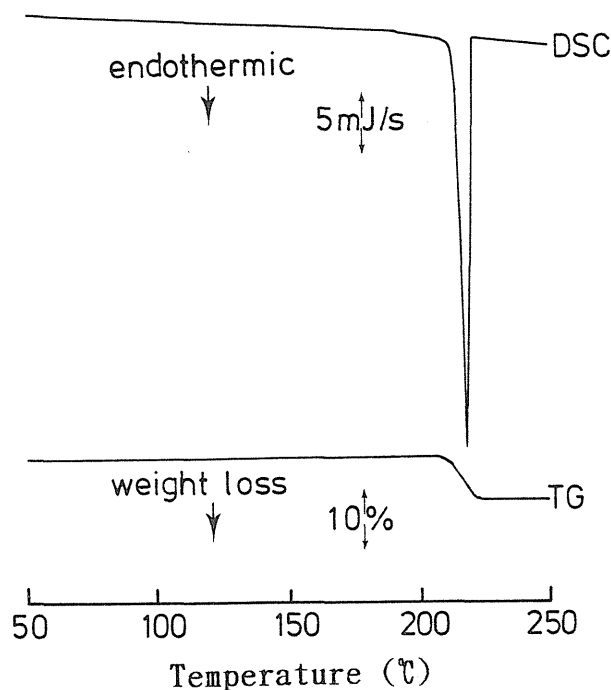


Fig. 25 DSC and TG Curves of Sodium Dihydrogen Phosphate Anhydrous.

第2章 発泡性坐剤のレオロジー特性の検討

炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムは比重が大きいため，坐剤の製造工程で容易に沈降してしまうおそれがある。薬物の沈降速度の低減

には坐剤基剤と親油性のゲルを形成する⁴⁹⁾ Aerosil が有効な添加剤として使用されている。Margarit ら^{21, 22)} は坐剤からのバルプロ酸ナトリウムの放出に及ぼす Aerosil R 972 の影響について報告し、田畑ら²³⁾ は坐剤からのジクロフェナクナトリウムの放出に及ぼす Aerosil R 972, COK 84 および 200 の影響について明らかにした。また、田部ら²⁴⁾ は坐剤からのスルピリンの放出に及ぼす Aerosil 200 の影響を他の添加剤の影響と比較した。坐剤からのこれら全ての薬物の放出速度は Aerosil の添加により顕著に減少した。これらの結果は溶融坐剤の粘度の増加による薬物の坐剤中での拡散速度の減少に密接に関係している。したがって、溶融坐剤のレオロジー特性は坐剤の製剤化検討においては極めて重要な評価項目とされている^{62, 63)}。

一方、坐剤を製造工程の観点から考えた場合、坐剤基剤の粘度は小さなすり速度では薬物の沈降防止のため、高い方がよく、また、攪拌、輸送および充填中の大きなすり速度では操作上低い方がよい。このような坐剤基剤は一般にチキソトロピー性を有することが知られている⁶⁴⁻⁶⁷⁾。Noro ら^{68, 69)} および石丸ら^{53, 54)} は溶融坐剤の粘度を評価し、チキソトロピー性を始めとするこれら坐剤のレオロジー特性を明らかにし、これら評価の重要性について報告した。

本章では、溶融坐剤の粘度を測定し、本坐剤のレオロジー特性に及ぼす Aerosil 200 の影響を調べ、実際の薬物の沈降および坐剤の物理化学的性質の評価から本発泡性坐剤への最終的な Aerosil 200 の至適添加量を決定した⁷⁰⁾。

第1節 坐剤のレオロジー特性に及ぼす Aerosil 200 の影響

はじめに本章で使用した全ての発泡性坐剤の処方をもとめて Table 7 に示す。これら坐剤の溶融状態でのレオロジー特性を調べるために、 $75.5 \sim 755 \text{ s}^{-1}$ のすり速度で粘度を測定し、Aerosil 200 の影響について明らかにした (Fig. 26)。その結果、坐剤の粘度の対数値はいずれのすり速度においても Aerosil 200 の添加量の増加とともに直線的に増加した。また、坐剤の粘度はすり速度の影響を大きく受けて変化した。したがって、添加剤として Aerosil 200 を含有する溶融坐剤は広義の流動の型としてはすり速度の影響を顕著に受ける非ニュートン性流動に属することがわかった⁷¹⁻⁷³⁾。一方、Fig. 27 に種々の量の

Table 7 Formulae of Effervescent Suppositories Employed in Chapter 2

Rp.	Active ingredient*		Additive**		Base***	Total
	NaHCO ₃ (mg)	NaH ₂ PO ₄ (mg)	AS(mg)	SLP(mg)	H-15(mg)	(g)
1	500	680	0	34	1386	2.6
2			13		1373	
3			24		1362	
4			34		1352	
5			44		1342	
6			55		1331	
7			68		1318	

* NaHCO₃:sodium bicarbonate, NaH₂PO₄:sodium dihydrogen phosphate anhydrous ** AS:Aerosil 200, SLP:SLP white *** H-15:Witepsol H-15

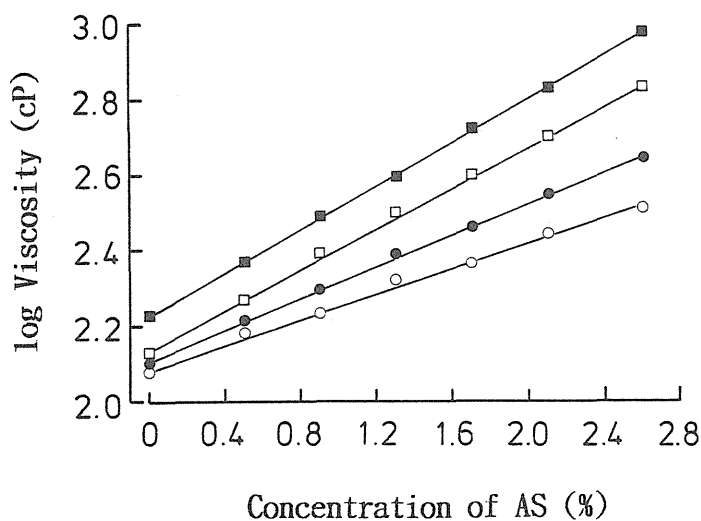


Fig. 26 Effect of Aerosil 200 on the Viscosity of Suppository Shear rate: (○)755 s⁻¹, (●)377.5 s⁻¹, (□)151 s⁻¹, (■)75.5 s⁻¹.

Aerosil 200 を含有する坐剤の粘度に及ぼすすり速度の影響を示す。坐剤の粘度の対数値はいずれもすり速度の対数値の増加とともに直線的に減少した。これらの結果から、Aerosil 200 を含有する熔融状態の発泡性坐剤は典型的なチキソトロピー性を有するものと示唆された。

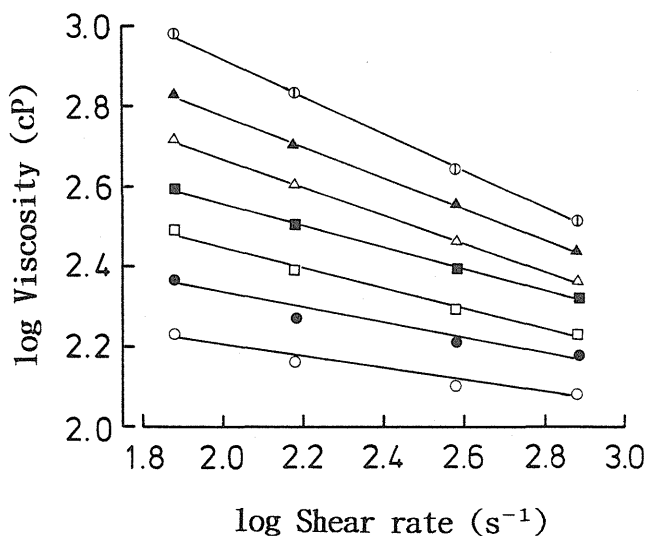


Fig. 27 Effect of Shear Rate on the Viscosity of Suppository
Amount of Aerosil 200: (○)without, (●)0.5%, (□)0.9%, (■)
1.3%, (△)1.7%, (▲)2.1%, (⊙)2.6%.

次に溶融坐剤の降伏値を求めるために、各坐剤についてずり速度とずり応力の平方根の Casson プロット^{74, 75)}を行った結果 (Fig. 28), いずれも良好な直線性を示した。図中に点線で示したようにずり応力軸へゼロ外挿し、二乗して求めた各溶融坐剤の降伏値を後述する流動曲線の勾配およびチキソトロピー面積とともに Table 8 に示す。その結果、降伏値は Aerosil 200 の添加量の

Table 8 Yield Value, Slope of Flow Curve and Thixotropic Area of Suppositories Containing Various Amount of Aerosil 200

Rp.	AS(%)	Yield value(dyn/cm ²)		Slope	Thixotropic area ($\times 10^{-4}$ dyn/cm ² ·s)
		Casson plot	Flow curve		
1	0	6.50	3.16	0.85	4.93
2	0.5	11.90	5.04	0.81	5.86
3	0.9	32.60	8.76	0.75	5.95
4	1.3	49.98	12.95	0.72	6.81
5	1.7	98.80	24.18	0.64	8.49
6	2.1	144.84	36.22	0.61	9.37
7	2.6	275.60	72.48	0.53	13.00

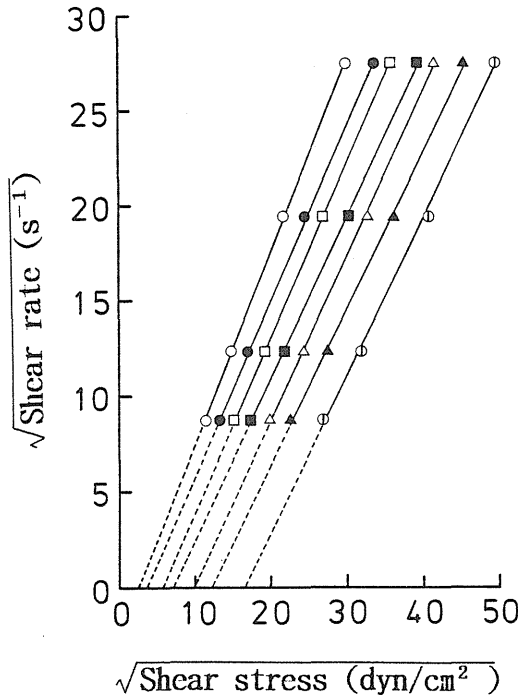


Fig. 28 Casson's Plots of Various Suppositories Amount of Aerosil 200: (○)without, (●)0.5%, (□)0.9%, (■)1.3%, (△)1.7%, (▲)2.1%, (⊙)2.6%. Dotted lines represent extrapolation to the shear stress axis.

増加とともに大きくなることが確認された。

一方、個々の溶融坐剤の流動曲線の型を特定するため、坐剤のずり応力の対数値をずり速度の対数値に対してプロットした結果 (Fig. 29), いずれも良好な直線性が認められた。ここで、直線の勾配が 1 より小さい場合、その流動は降伏値を有し、ずり速度の上昇とともに粘度が低下する非ビンガム塑性に属し、1 の場合には降伏値を有しながらも粘度がずり速度の影響を受けないビンガム塑性に属する。また、勾配が 1 より大きい場合の流動の型は降伏値を有し、ずり速度の上昇とともに粘度が上昇するダイラタントである^{76, 77)}。なお、Fig. 29 の y 軸 (ずり応力) 切片は降伏値に相当するが、これらの値は前述した一般的な方法である Casson プロットから求めた値よりいずれも小さかった

(Table 8 参照)。したがって、降伏値はその求め方により大きく変動することが明らかになった。

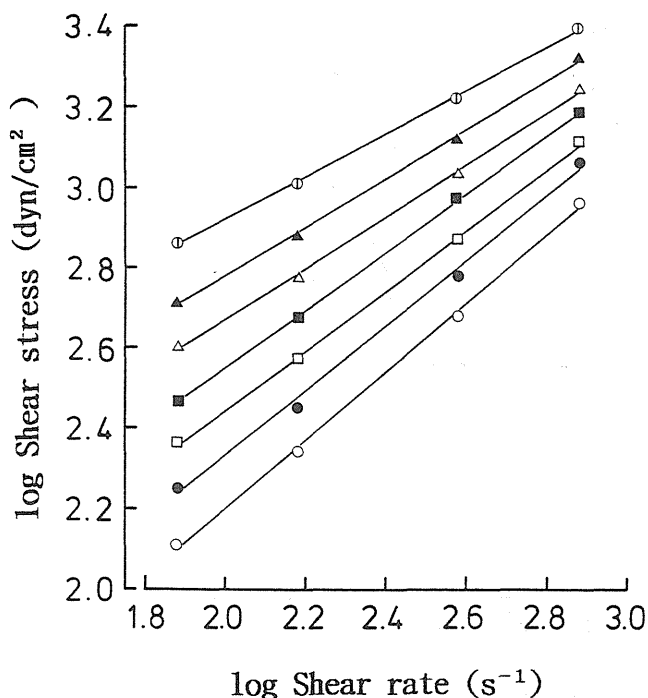


Fig. 29 Flow Curves of Various Suppositories Amount of Aerosil 200:
 (○)without, (●)0.5%, (□)0.9%, (■)1.3%, (△)1.7%, (▲)2.1%,
 (⊕)2.6%.

Fig. 30 は流動曲線の勾配および Casson プロットより求めた降伏値の対数値に及ぼす Aerosil 200 の影響を示している。直線の勾配は Aerosil 200 の増加とともに直線的に減少し、いずれの溶融坐剤の勾配も 1 よりは小さかった (Table 8 参照)。したがって、溶融状態の本発泡性坐剤はいずれも非ビンガム塑性を示し、本塑性流動は Aerosil 200 の添加量の増加とともに典型的になる傾向を示した。一方、降伏値の対数値は Aerosil 200 の量の増加とともに直線的に増加した。降伏値の増加とともに坐剤の静止状態のネットワーク構造は対数的に強固になるため、薬物の沈降防止には有利になる。しかし、降伏値の増加とともに溶融坐剤の流動性は乏しくなり、プラスチックコンテナへの充填量にばらつきが認められるようになり、最終的には充填が不可能となる。

一方、坐剤の製造工程の観点に立った場合、溶融坐剤のチキソトロピー性は極めて重要な要因と考えられている。粘度計のコーンを 1 rpm/s で上昇または

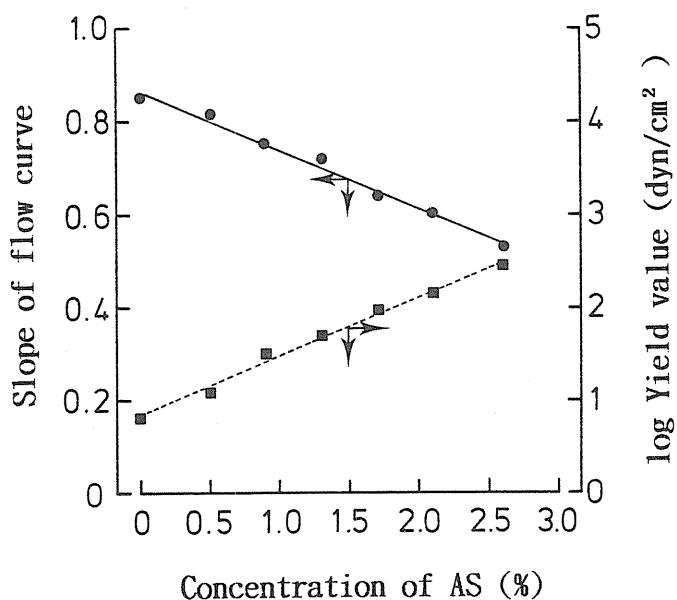


Fig. 30 Effect of Aerosil 200 on the Slope of Flow Curve Represented in Fig. 29 and Yield Value of Suppository (●)slope, (■)yield value.

下降させた場合のヒステリシスループを有するチキソトロピー流動曲線を作図するために、本研究では梅屋らの考案した方法^{75, 78)}を用いて各ずり速度における測定時間を Table 9 に示したようにプログラミングした。例としてFig. 31 に 0.9%の Aerosil 200 を含有する溶融坐剤の各ずり速度における応力緩和曲線を示す。これらの曲線からプログラミングされた個々のずり速度および

Table 9 Programming of Measurement Time at Each Rotation of Cone

Rotation of cone(rpm)	Shear rate(s ⁻¹)	Measurement time(s)
10	75.5	10
20	151	20
50	377.5	50
100	755	100
50	377.5	150
20	151	170
10	75.5	180

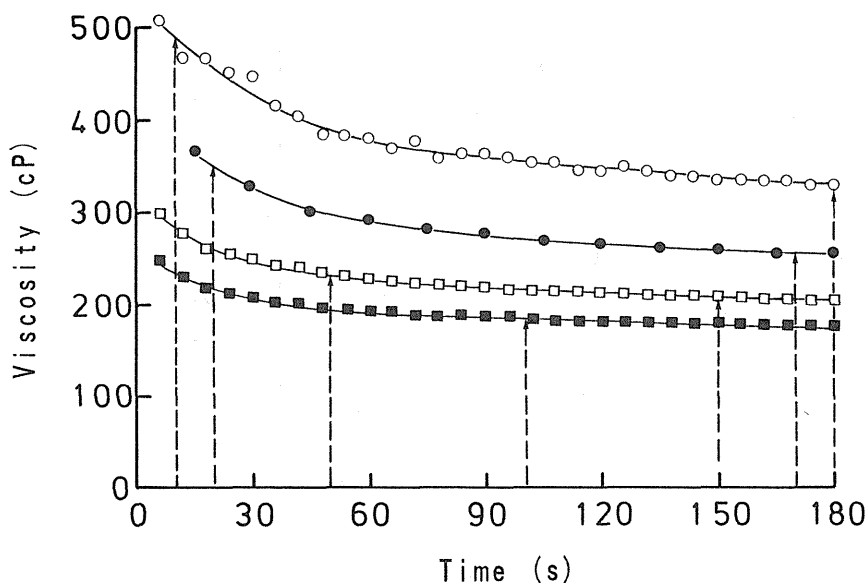


Fig. 31 Relaxation Curves of Suppository Containing 0.9% Aerosil 200 at Each Shear Rate Shear rate:(○)75.5 s⁻¹, (●)151 s⁻¹, (□)377.5 s⁻¹, (■)755 s⁻¹.

時間における粘度を求め、これらにずり速度を掛けてずり応力を求め、チキソトロピー流動曲線を作図した。Fig. 32 に種々の量の Aerosil 200 を含有する溶融坐剤のチキソトロピー流動曲線を示す。溶融状態の本坐剤のチキソトロピー性を示すヒステリシスループ面積は Aerosil 200 の増加とともに大きくなった。そこで、トレーシングペーパーを使用して重量法で求めた本チキソトロピー面積 (Table 8 参照) と Fig. 29 に示した流動曲線の勾配との関係を調べた結果 (Fig. 33), チキソトロピー面積は流動曲線の勾配の増加とともに直線的に減少することがわかった。また、面積がゼロの場合の外挿値は 1.04 であった。流動曲線の勾配が 1 の場合、前述したように、その流動はビンガム塑性に属する。したがって、ビンガム塑性流動を示す系はその流体の定義⁷⁶⁾ によりチキソトロピー性を有さないことが今回の検討によって確認された。

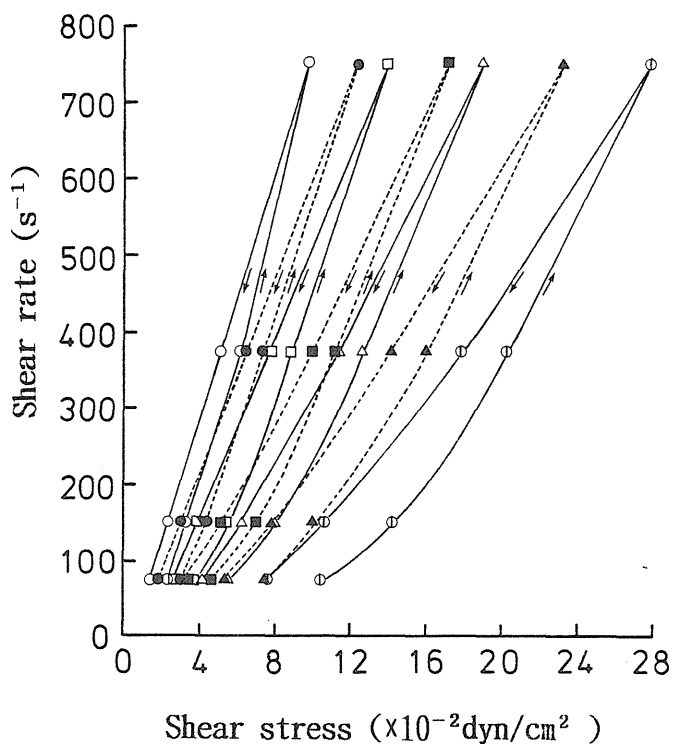


Fig. 32 Thixotropic Flow Curves of Various Suppositories Amount of Aerosil 200: (○)without, (●)0.5%, (□)0.9%, (■)1.3%, (△)1.7%, (▲)2.1%, (⊖)2.6%.

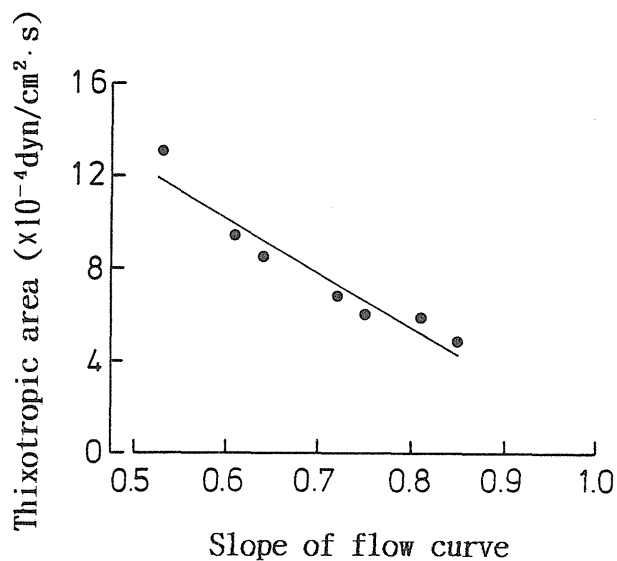


Fig. 33 Relationship between Thixotropic Area and Slope of Flow Curve Represented in Fig. 29.

以上の検討より，無機塩である炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを含有する発泡性坐剤は溶融状態では非ビンガム塑性流動すなわち降伏値を有する準塑性流動を示し，降伏値およびチキソトロピー性は Aerosil 200 の増加とともに増加することがわかった．これらレオロジー特性は全て Aerosil 200 によって形成される構造粘性の増加に基づいており，本増粘剤が薬物の沈降防止に極めて有効な添加剤であることが今回の検討により確認された．

第2節 薬物の沈降に及ぼす Aerosil 200 の影響

種々の量の Aerosil 200 を含有する坐剤を正立状態で 37℃の恒温器中に放置したときの溶融坐剤の上部で沈降せずに残っている不溶性粒子（炭酸水素ナトリウム，無水リン酸二水素ナトリウムおよび Aerosil 200）の残存率の時間変化曲線を Fig. 34 に示す．Aerosil 200 を含有しない発泡性坐剤の粒子の

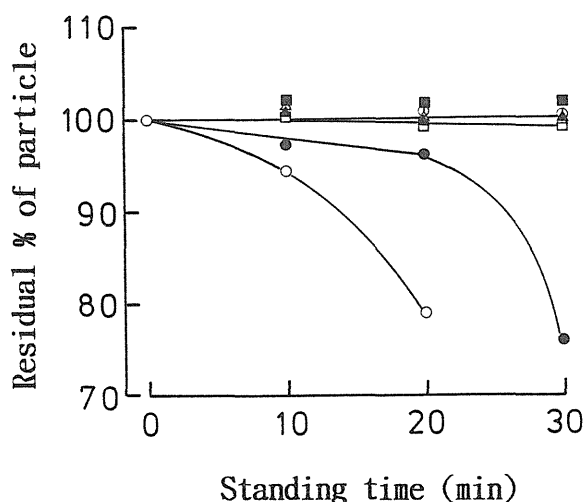


Fig. 34 Time Course of Residual Percent of Particle Remaining in Upper Portion of Suppository at 37°C Amount of Aerosil 200: (○)without, (●)0.5%, (□)0.9%, (■)1.3%, (△)1.7%, (▲)2.1%, (⊙)2.6%.

残存率は時間とともに低下し、20 分後には残存率は 80%以下になった。また、0.5%の Aerosil 200 を含有する坐剤の場合、残存率の低下は 20 分までは緩やかであったが、30 分後には急激に低下した。しかしながら、0.9%以上の Aerosil 200 を含む発泡性坐剤中の粒子は 30 分間まったく沈降が認められなかった。通常、坐剤の製造工程において熔融状態の坐剤の固化に必要な時間は 10 分以内とされている。したがって、発泡性坐剤の製造工程で薬物の沈降を確実に防止するためには 0.9%以上の Aerosil 200 の添加が必要なことが本検討より明らかとなった。

第 3 節 坐剤の滴点および針入時間に及ぼす Aerosil 200 の影響

本節では、発泡性坐剤への最終的な Aerosil 200 の至適添加量を決定するために、本坐剤の物理化学的性質の評価^{7)・8)}も考慮に入れた。Fig. 35 に本坐剤の物理化学的性質として滴点および針入時間に及ぼす Aerosil 200 の影響を示す。坐剤の滴点は Aerosil 200 の添加量の増加とともに 1.7%までは緩やか

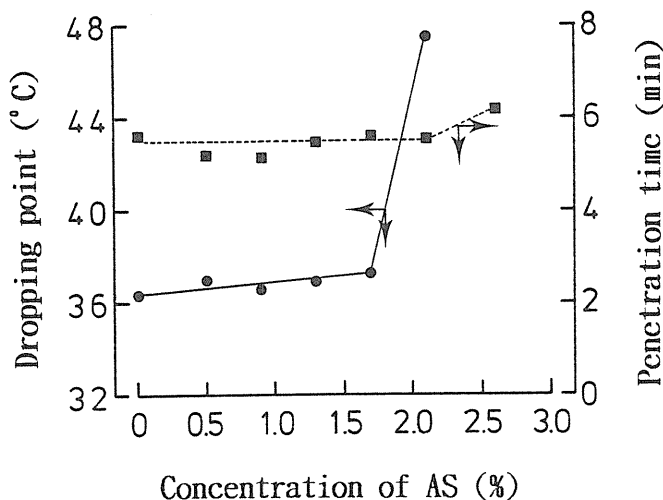


Fig. 35 Effect of Aerosil 200 on the Dropping Point and Penetration Time of Suppository (●)dropping point, (■)penetration time.

に上昇したが、2.1%の添加で急激に上昇した。なお、2.6%の Aerosil 200 を含有する坐剤の滴点は降伏値が高すぎて、熔融状態でありながら測定用カップの穴から適下せず、測定することはできなかった。本結果より、滴点を適切に評価するためには Aerosil 200 の添加量は 1.7%以下に設定しなければならないことが明らかとなった。一方、本坐剤の針入時間は Aerosil 200 の添加量が 2.1%まで変化が認められず、2.6%の添加でもわずかに増加しただけであった。したがって、本発泡性坐剤の針入時間は滴点とは異なり、降伏値の影響をほとんど受けないことがわかった。Aerosil 200 の添加量が 1.3%以下の場合、本発泡性坐剤の炭酸ガスの放出曲線は速放型の放出挙動を示すが、1.95%以上では典型的な徐放型の挙動を示すことは既に前編の第 4 章で述べた。

これらの結果より、著者は最終的に本発泡性坐剤への Aerosil 200 の至適添加量を 0.9%と結論づけた。本坐剤からの炭酸ガスの放出挙動は速やかな薬効が期待できる速放型であり、しかも、製造工程中の炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムの沈降を防止できる十分な降伏値およびチキソトロピー性も有している。さらに、本剤は坐剤としての品質を滴点および針入時間の測定により適切に評価することができ、これらの評価結果は本剤の品質の確保に必要な貯蔵方法および有効期間の設定に有用な根拠となり得る。

第 3 章 発泡性坐剤の融点の検討

坐剤は用いる基剤の性質によって体温により融解するか、軟化するか、または、直腸内の分泌液で徐々に溶けてはじめてその薬効を発揮する剤形である。したがって、油脂性基剤を使用した坐剤の製剤設計における融点の重要性は多くの製剤研究者に広く認識されている。また、現在はこのような坐剤の品質を評価する規格および試験方法には製剤試験として熔融温度試験の設定が義務づけられている。一方、前編でも触れたように、油脂性基剤を使用した坐剤はある種の条件下では経時的に融点が徐々に上昇し、それに伴い薬物の放出およびバイオアベイラビリティも低下し、結果として有効性に大きな影響を及ぼすよ

うになる。したがって、坐剤の融点の設定にあたっては有効期限内の経時的な融点の上昇分も十分考慮に入れた製剤設計が必要となる。しかしながら、本章でこれから述べるように実際のいくつかの坐剤はこのような製剤設計が十分になされておらず、単に商品としての流通のみを念頭に置いた融点の設定しか行われていない。

そこで本章では、有効期間内発泡性坐剤に十分な有効性を維持させるために、様々な市販坐剤の物理化学的性質（滴点，針入時間および DSC 曲線）を調査し、これらの結果より目標とする融点を設定し、最終的に融点の異なる二種類の坐剤基剤のおおのの組成を決定した。

第1節 市販坐剤の物理化学的性質の調査

Fig. 36 に 5 種類の市販坐剤の滴点および針入時間の測定結果を示す。ここ

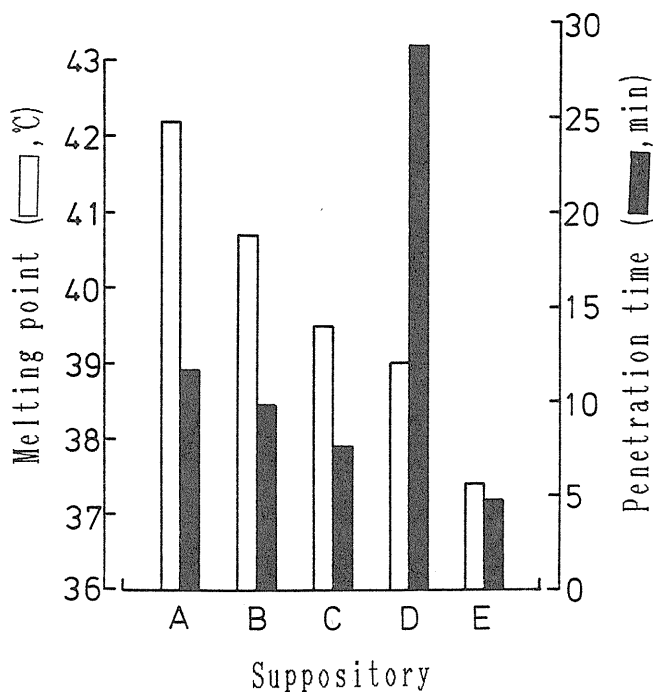


Fig. 36 Dropping Point and Penetration Time of Various Suppositories.

で、坐剤Dを除いた滴点の高さの順は針入時間の長さの順に等しかった。また、おのこの針入時間は坐剤Dを除き約 10 分以内で特に問題はなかった。一方、Fig. 37 にはこれら坐剤の DSC 曲線^{84, 85)}を示す。坐剤A, BおよびCはいず

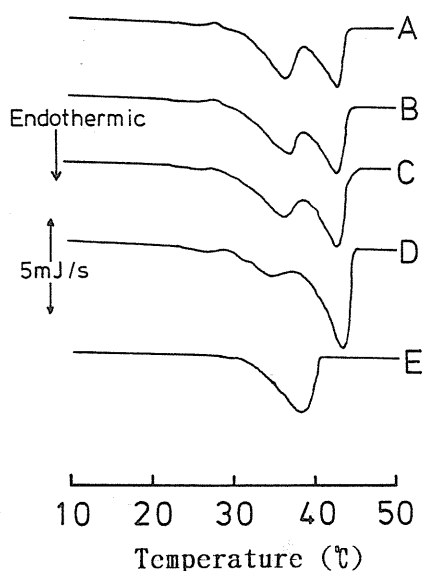


Fig. 37 DSC Curves of Various Suppositories.

れも約 37 および 43°Cに吸熱ピークを示し、融点の異なる二種類の坐剤基剤の使用が示唆された。坐剤Dも同様に二つの吸熱ピークを示したが、吸熱ピーク温度は約 35 および 44°Cとやや異なり、本剤は上述した 3 種類の坐剤とは異なる坐剤基剤を使用しているものと思われた。また、本坐剤の後者のピーク面積は坐剤A, BおよびCと比較して有意に大きく、Fig. 36 に示した針入時間の結果と密接な関係があるものと考えられた。しかし、いずれにしても約 30 分近い針入時間を示した坐剤Dは通常の速放型の坐剤としては融点の設定にやや問題があるように思われた。

一方、坐剤Eの滴点および針入時間はいずれも今回使用した坐剤のなかでは最も低く、DSC 曲線においてもピーク温度は 38°Cと低く、坐剤としては理想的な性質を有していることがわかった。これは本坐剤の貯蔵方法が他の坐剤とは

異なり、15℃以下の冷所に設定されているため可能となった結果である。

そこで、本発泡性坐剤の貯蔵方法も冷所とし、本坐剤の融点を坐剤Eの融点に一致させるために、5 ロットの坐剤Eの融点を測定した (Table 10)。本結果より、本発泡性坐剤の融点は暫定的に 35℃付近に設定した。なお、坐剤Eは有効期間内経時的な融点の上昇に基づく問題は認められていないことから、実際の安定性試験による確認は必要であるものの本剤においても融点に関する問題は発生しないものと思われた。

Table 10 Melting Point of 5 Lots of Suppositories E

Run	K314(℃)	L316(℃)	A41(℃)	B42(℃)	C43(℃)
1	34.4	34.7	34.8	34.9	34.4
2	34.4	34.6	34.8	34.9	34.4
3	34.4	34.6	34.7	34.9	34.4
mean ± S. E.	34.6 ± 0.05				

第2節 融点に及ぼす基剤組成の影響

最終的な発泡性坐剤の坐剤基剤は薬物の安定性を確保するために、水酸基価の比較的小さい Witepsol H-15 および H-12 を使用した。また、大豆レシチンである SLP ホワイトの添加量はこれまでの検討の経緯から最終的に 1.3%に決定した。なお、Aerosil 200 の添加量は既に前章で述べたように0.9%とした。

Fig. 38 に発泡性坐剤の融点に及ぼす坐剤基剤 (Witepsol H-15 および H-12) 中の Witepsol H-15 含量の影響を示す。坐剤の融点は Witepsol H-15 含量の増加とともに直線的に上昇することがわかった。そこで、この直線から 34.6℃の融点を示す Witepsol H-15 含量を求めた結果、その含量は約 85%であった。

以上の結果より、最終的に決定した本発泡性坐剤の暫定的な処方を Table 11 に示す。さらに、本処方発泡性坐剤を 5 ロット調製し、融点を測定した結果 (Table 12)、その平均値は 34.6℃であり、目標とした坐剤Eの融点に完全に一致させることができた。

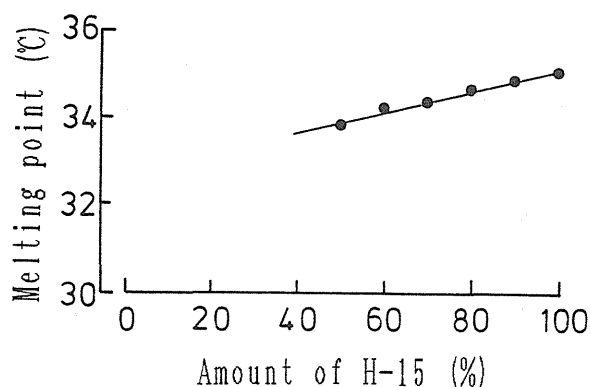


Fig. 38 Effect of Witepsol H-15 on Melting Point of Suppository.

Table 11 Tentative Formula of Effervescent Suppository

Ingredient	Quantity
Sodium bicarbonate	500 mg
Sodium dihydrogen phosphate anhydrous	680 mg
SLP white	34 mg
Aerosil 200	24 mg
Witepsol H-12	200 mg
Witepsol H-15	Total 2600 mg

Table 12 Melting Point of 5 Lots of Effervescent Suppositories

Run	Lot 1(°C)	Lot 2(°C)	Lot 3(°C)	Lot 4(°C)	Lot 5(°C)
1	34.6	34.5	34.5	34.6	34.6
2	34.6	34.6	34.5	34.5	34.6
3	34.6	34.5	34.5	34.6	34.6
mean ± S. E.	34.6 ± 0.01				

第4章 坐剤用プラスチックコンテナの検討

前章では、発泡性坐剤の融点を設定し、製剤化検討の終盤で行う有効性、安全性および安定性の評価に十分適用可能な坐剤の暫定処方を決定することができた。一方、医薬品の安定性は製剤が直接触れる一次容器の影響を大きく受けることがよく知られている。本発泡性坐剤が製剤の本質上特に環境湿度の影響

を受け易いことは容易に推察される．そこで，暫定処方が決定された後の次のステップとして，本坐剤の一次容器である坐剤用プラスチックコンテナの検討が必要となった．

現在，市販されている坐剤の主な包装形態はストリップ包装入り，アルミニウムコンテナ入りおよびプラスチックコンテナ入りの計 3 種類である．これらの包装形態の中で，アルミニウムコンテナおよびプラスチックコンテナはフィルムからのコンテナへの成型も含めて充填，冷却，ヒートシール，カッティングおよび包装まで全て一貫して 1 台の機械で行うことができる．したがって，生産能力が高く，現在ではほとんどの坐剤がこれらコンテナ入りの包装形態で製造されている^{86, 87)}．なお，アルミニウムコンテナとプラスチックコンテナを比較した場合，製剤が湿度または光に対して不安定でない限り，現在は後者の方が一般的に使用されている．

このような調査結果から，当初発泡性坐剤のコンテナは湿度の影響を完全に回避するためにアルミニウムコンテナの使用が好ましいと思われた．しかしながら，アルミニウムでは水分の透過性がないため，坐剤中に含まれている微量の水分により反応し発生した炭酸ガスがアルミニウムコンテナを大きく膨らましてしまうことがわかった．したがって，本発泡性坐剤に適用するコンテナはある程度のガス透過性も有していなければならないことがわかった．そこで，本坐剤にはプラスチックコンテナを使用することにし，透湿性に及ぼす本コンテナの材質の構成の影響を調べた．使用したコンテナはいずれもポリ塩化ビニルとポリエチレンより構成されており，おのおの 110 μm / 20 μm ，130 μm / 25 μm ，130 μm / 40 μm および 130 μm / 50 μm の厚さのものを使用した．これらコンテナに溶融法によって製した坐剤を充填し，ヒートシールした後，25℃ - 75% R.H. および 15℃の条件下に保存し，重量の増減を求めて各コンテナの透湿性を評価した．

Fig. 39 に 25℃ - 75% R.H. の条件下に 1 年間保存した発泡性坐剤の重量変化に及ぼすコンテナの影響を示す．いずれの坐剤も吸湿による経時的な重量の増加が認められ，重量の増加速度はポリエチレンの厚さの増加とともに減少した．したがって，湿度の影響を防ぐためにはプラスチックコンテナのポリエチレン層を厚くすれば良いことがわかった．

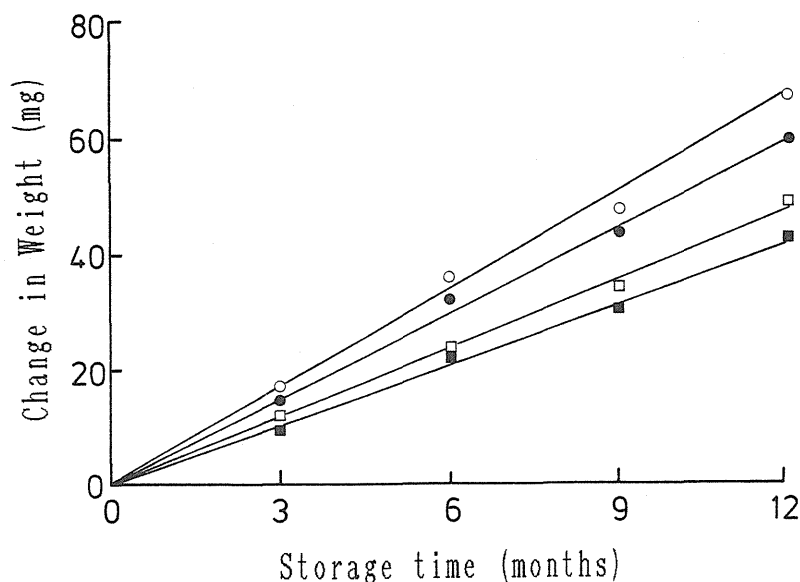


Fig. 39 Time Course of Weight Change in Suppository Stored at 25°C-75 %R.H. PVC/PE ratio of container: (○)110/20, (●)130/25, (□)130/40, (■)130/50.

一方、本剤の貯蔵条件として予定している冷所（15℃以下）に保存した場合の坐剤の重量変化に及ぼすコンテナの影響を調べた結果を Fig. 40 に示す。本条件は温度だけで湿度はコントロールされていないため、季節の影響が明確に認められ、いずれの坐剤も冬場には脱湿による重量減が、また、夏場には吸湿による重量増がおおの認められた。本結果においても夏場の重量の増加は上述したようにほぼポリエチレンの厚さに依存した。しかしながら、本条件下に保存した場合、いずれのコンテナに充填した坐剤も年間で 3 ～ 5 mg 程度の重量増しか認められず、冷所に保存すればいずれのコンテナを使用しても透湿性の点では特に問題とならないことがわかった。

以上の結果より、本発泡性坐剤に使用するプラスチックコンテナのポリ塩化ビニルおよびポリエチレンの厚さはおおの 130 および 50 μm が防湿性の点では最も好ましい厚さと思われた。ただし、ポリエチレン層が厚くなるとコンテナを開く際の剥離強度もそれだけ大きくなり、使用しづらくなることも十分考慮に入れる必要のあることが明らかとなった。

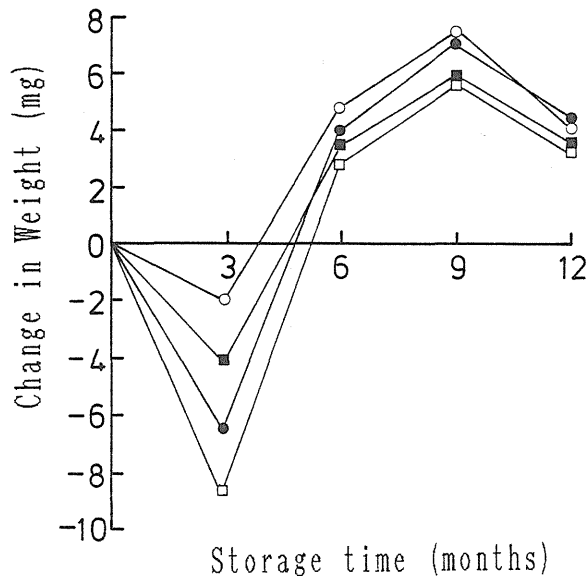


Fig. 40 Time Course of Weight Change in Suppository Stored at 15°C
PVC/PE ratio of container: (○)110/20, (●)130/25, (□)130/40, (■)130/50.

第5章 発泡性坐剤の有効性の評価

これまで発泡性坐剤の一次容器まで含めた様々な製剤化検討を行い、最適と思われる暫定製剤を確立した。そこで、次のステップとして評価系を *in vitro* から *in vivo* に変え、最終的な安定性の評価の前に本坐剤が医薬品としての有効性を十分に有している製剤かどうか確認することにした。

本坐剤は直腸内投与後融解し、有効成分である炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムが分泌液中で反応して炭酸ガスを発生することによって生理的排便に近い排便作用を示す便秘治療坐剤である。したがって、本剤の有効性は一般的なバイオアベイラビリティ試験によって評価することはできない。そこで、本剤の作用性および安全性を鑑みた結果、本坐剤を直接ヒトに投与し評価しても差し支えないものと判断した。なお、その際本剤の安全性に

についても十分調査することにした。

募集に応じた志願者には試験の目的，試験内容，投与薬剤および予想される副作用等について事前に十分な説明を行い，同意を得たこれら志願者の中から薬物過敏症，肝疾患，腎疾患，心疾患，痔疾，血液疾患またはその既往症がなく毎朝排便する生活習慣の成人男子 28 名を被験者として選定した．被験者の年齢および体重はそれぞれ 39.5 ± 1.8 才 (mean \pm S.E.) および 64.1 ± 1.5 Kg (mean \pm S.E.) であった．被験者には発泡性坐剤 1 個を午後 4 時に単回投与し，本剤の有効性および安全性を評価するために，排便に至るまでの時間および副作用の有無についてアンケート方式により調査した．

Fig. 41 は本発泡性坐剤を投与後排便に至るまでの時間帯の分布を示した円グラフである．今回は 28 名の被験者全員に投与後 30 分以内に排便が認めら

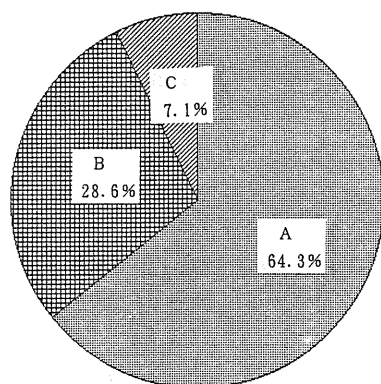


Fig. 41 Distribution of Time Reached Defecation (A) 0~10 min, (B) 10~20 min, (C) 20~30 min.

れ，本剤の有効率は 100% であった．また，本剤の 20 分未満での薬効の総発現率は約 93% であり，さらに，10 分未満での発現率は約 64% であった．したがって，本剤は速やかに薬効が発現する速効性の便秘治療剤であることが確認された．なお，20 分以上 30 分未満に排便の認められた 2 名の被験者はいずれも 60 才以上の高齢者であった．一方，一部の被験者に残便感および腹部膨

満感等の副作用が認められたが、いずれも軽度であり、本剤による下腹部痛、胃部不快感、下痢、嘔吐および悪心等の重篤な副作用は認められず、有効性ととも本剤の安全性も確認することができた。

以上の結果より、本暫定製剤は十分な有効性および安全性を有する製剤であることが確認され、実際の患者に投与しても高い有用性を示すものと思われた。したがって、本製剤の安定性が最終的に確認されれば、本発泡性坐剤を最終製剤として医療の場へ提供することができる。

第 6 章 発泡性坐剤の安定性の評価

発泡性坐剤は水を媒体とした炭酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムの中和反応により、炭酸ガスが放出されるように製剤設計されている。したがって、本剤に含有されている両薬物は様々な環境因子の影響を受け易いことが推察され、安定性試験による本剤の明確な貯蔵方法および有効期間の設定が必要となる。

一般に、坐剤の品質は温度、湿度および光等の様々な環境因子の影響を受けて時間とともに変化する。安定性試験はこのような医薬品の有効性および安全性の確保に必要な貯蔵方法および有効期間を設定するために実施される。また、本試験は医薬品の流通において極めて重要な意味をもち、1991 年には、わが国においても安定性試験実施方法のガイドラインが通知され^{88, 89)}、本安定性試験の重要性⁹⁰⁾が広く認識されるようになった。

一方、坐剤の融点は油脂性基剤を使用する場合、通常、体温である 37℃以下に設定される。したがって、本剤の場合、安定性を短期間で推定する加速試験を標準条件 (40℃-75% R.H.) で実施することはできず、エアゾール剤とともに、上記ガイドラインが通知される前までは、35℃-75% R.H. の条件による加速試験が実施されてきた⁹¹⁾。また、これまで何回も触れてきたように、油脂性基剤を使用した坐剤は経時的に融点が徐々に上昇し、それに伴い、坐剤からの薬物の放出およびバイオアベイラビリティも大きく低下することが知られている。このような変化は通常、融点に近い加速試験条件下では観察されない⁴³⁾。

したがって、本剤の場合、加速試験とともに想定される貯蔵方法における長期保存試験による実際の確認が特に重要となってくる。

本章では、これまでの検討によって得られた暫定製剤を様々な条件下に保存し、前編の第2章で設定した品質管理に適した第2法による炭酸ガスの放出量、針入時間、滴点、炭酸水素ナトリウム含量、無水リン酸二水素ナトリウム含量、融点および色差計による黄色度を測定し、本剤の温度、湿度および光に対する安定性を評価し、医薬品としての本発泡性坐剤の貯蔵方法および有効期間を明らかにした^{9,2)}。

第1節 坐剤からの炭酸ガスの放出

Fig. 42 に様々な条件下に保存した暫定製剤の第2法による炭酸ガスの60分間の総放出量 (V_{60}) の経時変化を示す。ガイドラインが通知される以前の

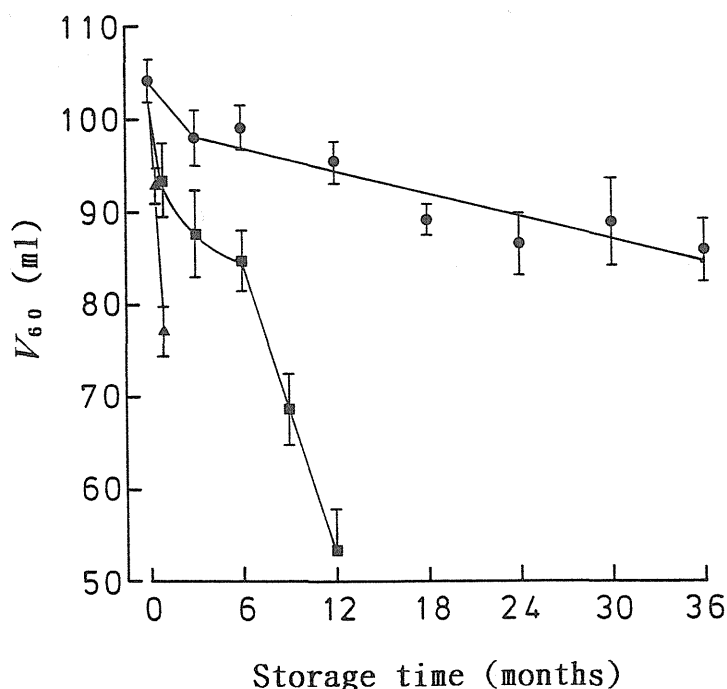


Fig. 42 Time Course of V_{60} of Suppository Stored under Various Conditions (●)15°C, (■)25°C-75%R. H., (▲)35°C-75%R. H. Each value represents the mean \pm S. D. (n=9).

坐剤の加速試験条件である 35℃ - 75% R.H. の条件下に保存した坐剤の炭酸ガスの V_{90} 値は 1 箇月で約 77 ml まで急速に低下した。このときの坐剤のプラスチックコンテナは内部の坐剤から発生した炭酸ガスにより、大きく膨れていた。これは本坐剤の融点が 34.5℃ に設定されているため、本条件下では、坐剤は完全に溶融状態にあり、湿度の影響を坐剤内部まで受け、両薬物の中和反応が進行したための結果である。したがって、本発泡性坐剤の場合、35℃ - 75% R.H. の条件による加速試験で安定性を短期間で評価し、推定することはできないことがわかった。また、本坐剤は水分に極めて不安定なことが明らかになり、明確な貯蔵方法の設定の必要なことが再認識された。一方、上述したガイドラインが通知される以前の長期保存試験の B 法の条件^{9,3)}である 25℃ - 75% R.H. の条件下に保存した坐剤の炭酸ガスの V_{90} 値も経時的に低下し、12 箇月の保存で V_{90} 値は半減した。このときの坐剤の表面は艶が消失し、坐剤の経時的な融点の上昇が示唆された。また、冷所の最大温度である 15℃ の条件下に保存した坐剤の炭酸ガスの V_{90} 値も他の条件同様、経時的に低下し、36 箇月の保存で V_{90} 値の残存率は 83% になった。しかしながら、本 V_{90} 値は一般的な内服固形製剤の溶出試験の規格下限値が 70 ~ 85% であることおよび本試験が *in vitro* の理化学試験であることを考えると、有効成分含量が維持されていれば、品質上は特に問題とならない値と思われた。したがって、本発泡性坐剤は冷所（15℃ 以下）保存によって品質を確保できる可能性が示唆された。Fig. 43 に例として、保存前および 15℃ の条件下に 36 箇月間保存した坐剤からの炭酸ガスの放出曲線を示す。これら放出曲線のパターンそのものに本質的な違いはほとんど認められなかったが、全体的に後者の炭酸ガスの放出量は前者と比較して約 20 ml 低かった。これは前述したように、油脂性基剤を使用した坐剤で数多く報告されている基剤の融点の経時的な上昇に基づく現象と思われた。

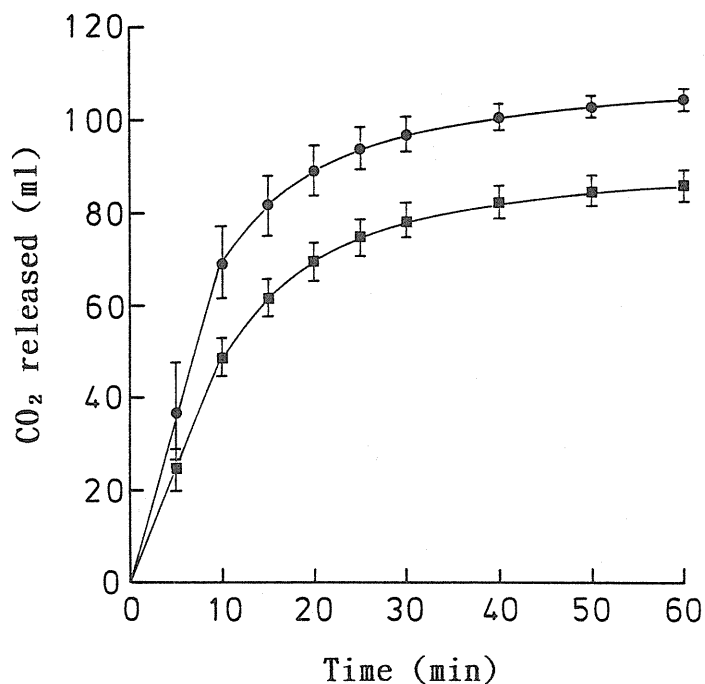


Fig. 43 Release Profile of CO₂ from Suppository Stored at 15°C (●)initial, (■)for 36 months. Each value represents the mean ± S. D. (n=9).

第2節 坐剤の針入時間および融点

前節で認められた本坐剤からの炭酸ガスの放出挙動を考察するために、放出試験と同時に本坐剤の物理化学的性質として針入時間および滴点の測定を行った。Fig. 44 に 25°C-75% R. H. および 15°Cの条件下におのおの 12 箇月および36 箇月間保存した発泡性坐剤の針入時間の経時変化を示す。25°C-75% R. H. の条件下に保存した坐剤の針入時間は 6 箇月まで急速に上昇し、その後、ほとんど変化しなかった。また、15°Cの条件下に保存した坐剤の針入時間は 3 箇月の保存で約 0.5 分の上昇が認められたが、その後は変化しなかった。

一方、Fig. 45 に同条件下に保存した発泡性坐剤の滴点の経時変化を示す。25°C-75% R. H. の条件下に保存した坐剤の滴点は 1 箇月で急速に約 2°C上昇した後、その後も上昇し続け、12 箇月間の保存で初期値から約 3.4°Cの上昇が

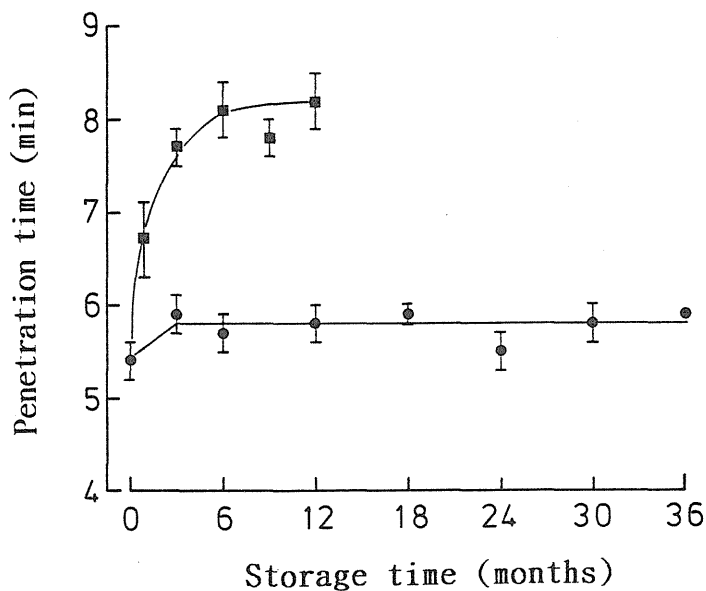


Fig. 44 Time Course of Penetration Time of Suppository Stored under Two Conditions (●)15°C, (■)25°C-75%R.H. Each value represents the mean \pm S.D. (n=9).

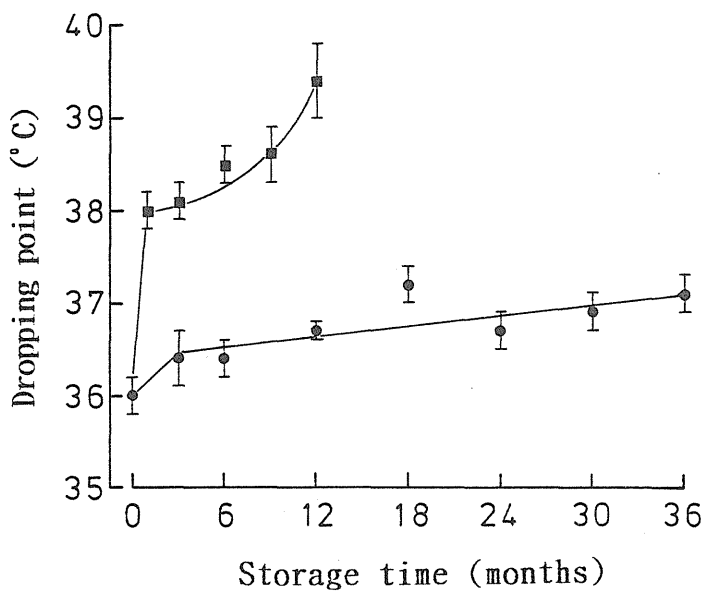


Fig. 45 Time Course of Dropping Point of Suppository Stored under Two Conditions (●)15°C, (■)25°C-75%R.H. Each value represents the mean \pm S.D. (n=9).

認められた。しかしながら、15℃の条件下に保存した坐剤の滴点ははじめ約0.5℃上昇した後は36箇月まで直線的に緩やかに約0.6℃上昇しただけであった。これら滴点の経時変化の挙動はFig. 39に示した V_{60} 値の経時変化の挙動によく似ていた。したがって、両者間には何らかの相関性の存在が示唆された。そこで、 V_{60} 値を滴点に対してプロットした結果(Fig. 46)、いずれの条件下に保存した発泡性坐剤も V_{60} 値は滴点の上昇とともにほぼ直線的に減少することがわかった。また、直線の負の勾配は25℃-75% R.H.の条件下に保存

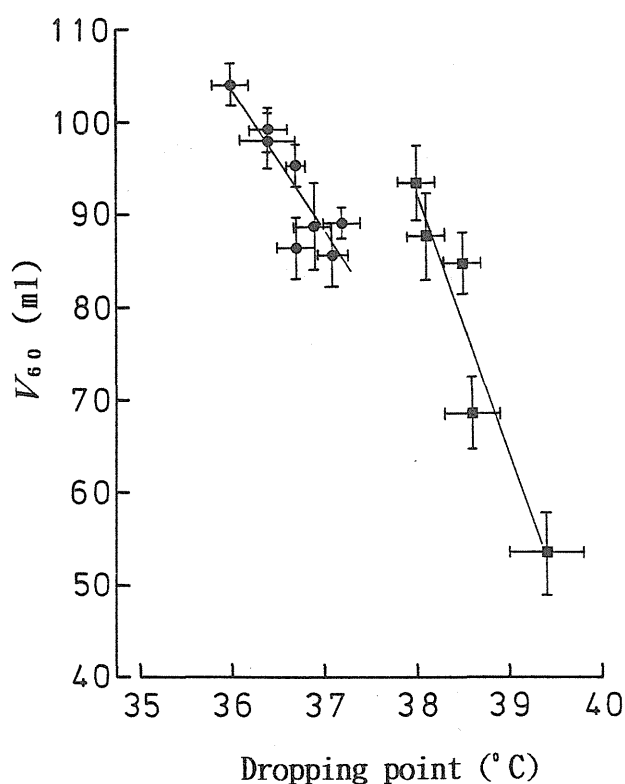


Fig. 46 Relationship between V_{60} and Dropping Point of Suppository Stored under Two Conditions (●)15℃, (■)25℃-75%R.H. Each value represents the mean \pm S.D. (n=9).

した坐剤の方が大きく、 V_{60} 値の低下能の大きいことが確認された。なお、針入時間と V_{60} 値には明確な相関性は認められなかった。

滴点は溶融した坐剤が測定用カップの底の穴から滴下するときの温度であり、坐剤の融点および溶融坐剤の粘度と密接に関係している。本坐剤の場合、滴点に及ぼす粘度の経時変化の影響は無視できるほど小さい。したがって、25℃ - 75% R.H. および 15℃の条件下に保存した坐剤で認められた V_{60} 値の経時的な減少は薬物が分解していなければ、坐剤の融点の経時的な上昇に基づく現象⁹⁴⁾ ⁹⁵⁾と思われた。

油脂性基剤を使用した坐剤は直腸内投与後、体温で溶融してはじめてその作用が発現する。25℃ - 75% R.H. の条件下に保存した発泡性坐剤の滴点は前述したように 1 箇月間で体温以上の 38℃まで上昇し、その後も上昇し続けた。また、Fig. 44 に示したように、坐剤の針入時間も 6 箇月間の保存で 5.4 から 8.1 分まで延長した。一方、15℃の条件下に 36 箇月間保存した坐剤の滴点も上昇したが、約 37℃に留まった。したがって、これらの結果からも本発泡性坐剤の貯蔵方法は冷所保存の必要性のあることが明らかとなった。

第 3 節 坐剤の薬物含量および融点

Fig. 47 に 15℃に保存した坐剤中の炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウム含量ならびに融点の経時変化を示す。本結果より、15℃に保存した坐剤中の両薬物は 36 箇月間安定であることがわかった。また、融点においても変化は認められなかった。ただし、本研究で採用した第十二改正日本薬局方一般試験法の融点測定法は坐剤を一度融解し、キャピラリー管に入れ、再び固化させてから測定する方法のため、経時的な結晶形の変化が解消され、坐剤の経時的な融点の上昇を検出することはできなかった。したがって、坐剤の品質の評価には、前処理しない滴点または DSC および DTA 等熱分析による測定の方が有用であることがわかった。

以上の結果より、15℃に保存した発泡性坐剤の V_{60} 値の経時的な減少は薬物の分解（中和反応）による現象ではなく、坐剤基剤の経時的な融点の上昇に基づいた現象であることが明らかとなった。

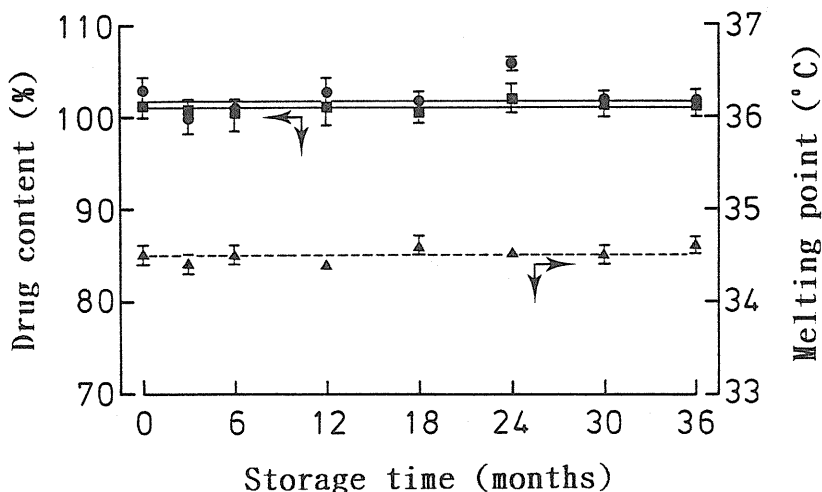


Fig. 47 Time Course of Drug Content and Melting Point of Suppository Stored at 15°C (●)sodium bicarbonate, (■)sodium dihydrogen phosphate anhydrous, (▲)melting point. Each value represents the mean \pm S.D. (n=9).

第4節 坐剤の光安定性

医薬品の安定性に及ぼす温度および湿度以外の環境因子として、本節では最後に本発泡性坐剤の品質に及ぼす光の影響について評価した。15°C – 75% R.H. – 3000 lux の条件下に一次容器である白色不透明のプラスチックコンテナに充填した状態で3箇月間保存した発泡性坐剤はTable 13に示したように色調以外はほとんど変化せず、安定であった。しかしながら、本坐剤の色調は3箇月の保存で薄い黄白色からほぼ白色へと大きく変化した。これは大豆レシチンであるSLPホワイトのプラスチックコンテナを通過した光による退色現象と思われる。そこで、坐剤を最終包装形態の紙箱に入れ、光をほとんど遮蔽した状態と一次容器のままの状態と同条件下に保存し、医薬品の色調の評価で一般的に使用されている測色色差計^{96, 97)}により黄色度を測定し、比較した。Fig. 48に黄色度の経時変化に及ぼす紙箱の影響を示す。これらの結果より、一次容器の状態の坐剤の黄色度は光の影響を顕著に受け、急速に減少したが、紙箱に

Table 13 Photostability of Suppository Stored at 15°C-75%R.H.-3000 lux

Item	Initial	3 Months
V_{60} (ml)	105.1 ± 2.06	102.6 ± 4.58
Penetration time (min)	5.3 ± 0.19	5.3 ± 0.08
Dropping point (°C)	36.2 ± 0.22	36.4 ± 0.18
Content of NaHCO_3 (%)	100.7 ± 1.10	101.7 ± 1.09
Content of NaH_2PO_4 (%)	100.6 ± 0.81	101.0 ± 1.46
Melting point (°C)	34.5 ± 0.07	34.4 ± 0.06
Appearance	yellowish white	white

Each value represents the mean \pm S.D. (n=9).

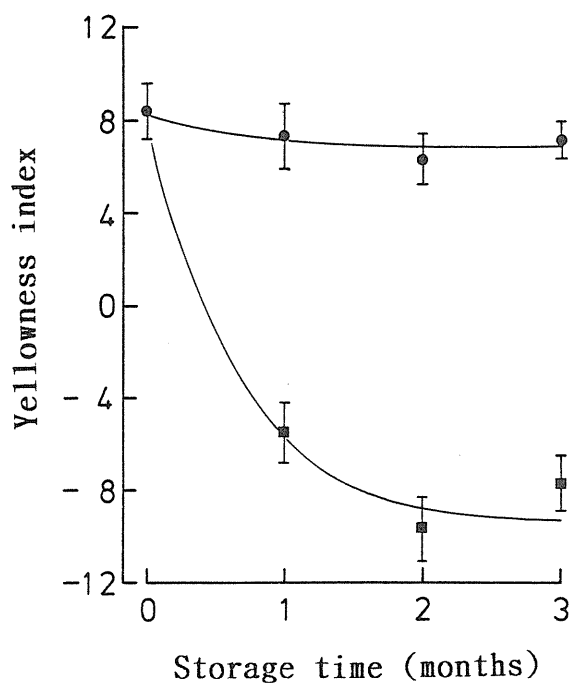


Fig. 48 Time Course of Yellowness Index of Suppository Stored at 15°C -75%R.H.-3000 lux (●)in paper box, (■)without paper box. Each value represents the mean \pm S.D. (n=15).

入れた状態の坐剤の黄色度はほとんど変化せず、安定であることが確認された。また、後者の坐剤の色調は肉視的にも変化をまったく認めなかった。本光試験の積算照度は約 650 万 lux・h であり、これは安定性試験実施方法のガイドライン^{8,9)}中に記載されている条件 (120 万 lux・h) の 4 倍以上の積算照度であった。したがって、本発泡性坐剤は光に対しても紙箱に入れた状態で保存すれば安定であることが明らかとなった。

以上の結果より、有効成分として炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムを含有する本発泡性坐剤の品質は最終包装形態の紙箱に入れた状態で冷所 (15℃以下) に保存すれば、設定した全ての評価項目に対し 3 年間は安定であることがわかった。したがって、これまで暫定製剤であった本坐剤は本章の検討によって有効性、安全性および安定性全てに亘り優れた製剤であることが確認され、本暫定製剤をそのまま最終的な発泡性坐剤として医療の場に提供できることがわかった。

第 7 章 小括

一つの製剤が医薬品として最終的に医療の場で使用されるようになるまでには、有効性および安全性はもちろんのこと安定性、生産性および使用性も含めた非常に幅広い検討が必要とされ、これらが全て十分満足行く結果を示して初めて製剤は医薬品として認められる。本編では、前編で得られた発泡性坐剤からの *in vitro* における炭酸ガスの放出に関する様々な知見を基に製剤設計を行い、製造条件の設定から最終的な安定性の評価に至るまで全 6 章に亘って具体的な製剤化検討の経緯について詳細に論述した。本章では、これら検討の経緯について小括する。

はじめに第 1 章では、本坐剤に含有されている炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムの熱安定性について DSC および TG により評価し、これら薬物の熱分解機構を明らかにした。これらの結果から、本発泡性坐剤の製造時の温度は 45℃に設定し、熱に不安定な炭酸水素ナトリウムは安定性を確保するために、最後に添加することにした。

製造時の機械の操作性は一定の品質の坐剤を常に安定に製造するためには重要なファクターと考えられており、これは溶融坐剤のレオロジー特性に左右される。そこで第2章では、製造機械の操作性に大きな影響を及ぼす Aerosil 200 の効果について溶融坐剤の粘度を測定し、本剤のレオロジー特性を調べることににより明らかにした。その結果、本剤は溶融状態では非ビンガム塑性流動すなわち降伏値を有する準塑性流動を示し、降伏値およびチキソトロピー性は Aerosil 200 の増加とともに高まることがわかった。また、薬物の沈降に及ぼす Aerosil 200 の効果を調べた結果、Aerosil 200 は 0.9%以上必要なことがわかった。さらに、本坐剤の滴点および針入時間に及ぼす Aerosil 200 の影響も調べ、前編で得られた炭酸ガスの放出に及ぼす効果も併せて総合的に判断した結果、Aerosil 200 の最適な添加量は 0.9%であることがわかった。

次に第3章では、様々な坐剤の物理化学的性質を調べ、これらの中から目的とする融点を有する坐剤を選定し、発泡性坐剤の最適な融点を設定した。本坐剤の融点は異なる二種類の坐剤基剤を使用して調節し、最終的に目的とする融点を示す暫定的な発泡性坐剤の処方を選定した。

さらに第4章では、坐剤の一次容器であるプラスチックコンテナの検討も行い、安定性に密接に関係する防湿性がポリエチレン層の厚さに依存して高まることを明らかにした。

以上の検討により最適と思われた暫定製剤は次の段階として医薬品としての有効性および安全性の確認が必要となった。そこで、第5章では評価系をこれまでの *in vitro* から *in vivo* に変えて医薬品の本質である本剤のこれら有効性および安全性の評価を行った。有効性の評価は 28 名の志願成人男子を被験者とし、アンケート形式によって行った。その結果、本暫定製剤の 20 分未満の薬効の発現率は約 93%と高く、本剤は極めて有効性に優れた速効型の製剤であることが確認された。また、本剤には特に問題となる副作用も認められず、安全性も併せて確認することができた。

一方、医薬品を一つの商品と考えた場合、十分な有効性および安定性の確認された暫定製剤は最終的にこれらを確保するために必要な貯蔵方法および有効期間を設定しなければならない。第6章では、本暫定製剤を様々な条件下に保存して炭酸ガスの放出量、針入時間、滴点、炭酸水素ナトリウム含量、無水リ

ン酸二水素ナトリウム含量，融点および黄色度を指標とした安定性試験を実施し，本剤の温度，湿度および光に対する安定性を明らかにした．その結果，本剤の品質は最終包装形態の紙箱に入れた状態で冷所（15℃以下）に保存すれば全ての環境因子に対して 3 年間は安定であることがわかった．

以上の検討結果より，本坐剤は有効性，安全性および安定性全てに亘り優れた便秘治療剤であり，本暫定製剤は医薬品としての条件を十分に備えた製剤であると結論づけられた．

総括

便秘治療剤である発泡性坐剤の製品化を最終目標とした製剤化検討の経緯についてこれまで第1編と第2編に亘って時系列的に論述してきた。本発泡性坐剤は一つの製剤中に酸性薬物と塩基性薬物が同時に配合されているため、融解後水が介入すると直ちにこれらの薬物の中和反応により炭酸ガスが放出される。著者はこのような特殊な製剤を開発するにあたり、はじめに本剤の有効性の推定および品質の管理に適した二種類の新しい炭酸ガスの放出試験方法について検討し、これらの目的に合致した第1法および第2法を確立した。次いで、本評価系を使用して坐剤からの炭酸ガスの放出に及ぼす坐剤基剤、Aerosil 200 および大豆レシチンの影響について種々調べた結果、炭酸ガスの放出には坐剤の融点、粘度および試験液との濡れが最も大きく関与することがわかった。これらの知見は発泡性坐剤の最適な処方を決める上で非常に重要な方向性を示した。

また、第1法による放出試験では通常の実績曲線による評価に加えて放出の速度と量を表す三種類のパラメータによる評価も行った。これらパラメータによる評価は数値間の比較が可能のため、試験液のサンプリング回数さえ多くすれば、通常の実剤の放出試験にも十分に適用が可能であり、実績曲線による評価との併用により製剤化検討の幅はますます広くなろう。

一方、増粘剤として添加した Aerosil 200 は溶融坐剤のレオロジー特性に大きく影響を及ぼすことが本研究で確認され、結論として本剤は非ビンガム塑性流動を示すことがわかった。また、本剤のチキソトロピー性と流動曲線の型の定義との明確な関係を明らかにすることができたのは本研究の大きな収穫の一つであった。

製剤は有効性、安全性、安定性、生産性および使用性全てが保証されなければ人体に投与される医薬品としては認められない。そこで、本研究では上述した検討も含めたこれら全ての検討を順次行い、最終的に全項目を十分に満足する発泡性坐剤の処方および製造方法を確立し、目標どおり本剤を医療の場に提供した。

謝 辞

本研究に際し，城西大学薬学部教授 森本雍憲先生には，終始示唆に富んだ的確なるご指導，ご助言を賜り厚く感謝の意を表します。

終始親身のご指導並びにご激励を賜りました城西大学薬学部助教授 杉林堅次先生に深謝致します。

本発泡性坐剤からの炭酸ガスの放出を評価する試験方法の確立にご指導，ご助言を賜りました昭和薬科大学教授 松本光雄先生，昭和薬科大学講師 渡辺善照先生に深謝の意を表します。

本坐剤の有効性の評価でご協力頂きました京都薬品工業株式会社課長 田巻聰氏に感謝致します。

本研究の実施の機会を与えて下さり，終始ご激励とご配慮を賜りましたゼリア新薬工業株式会社代表取締役 伊部幸顕社長，専務取締役研究開発本部長 藤井 侑博士，取締役中央研究所長 岩隈建男博士ならびに顧問（前中央研究所長） 櫛田秀雄博士に深く感謝致します。

最後に，本研究を共に成し遂げた共同実験者のゼリア新薬工業株式会社 中央研究所製剤研究部の諸氏に感謝致します。

実験の部

第 1 編 実験の部

1. 実験材料および試料

炭酸水素ナトリウム（東ソー株式会社），無水リン酸二水素ナトリウム（太平化学産業株式会社），Aerosil 200（日本アエロジル株式会社），大豆レシチン（SLP ホワイト：ツルーレシチン工業株式会社），Witepsol H-15, W-35, および E-85（ミツバ貿易株式会社），ファーマゾール B-105（日本油脂株式会社），軽質流動パラフィン（寿商会株式会社），ハードゼラチンカプセル（0 号：エランコ株式会社）ならびにポリソルベート 80（TO-10M：日光ケミカルズ株式会社）はいずれも市販品で，精製せずに使用した．その他の試薬は市販品特級を使用した．

既に市販されている発泡性坐剤として 500 mg の炭酸水素ナトリウムおよび 680mg の無水リン酸二水素ナトリウムを含有する 3 ロットのレシカルボン坐剤（ロット番号：A41, B42 および C43, ゼリア新薬工業株式会社）を使用した．溶融法によって製造されたこれら発泡性坐剤は添加剤として大豆レシチンおよび硬化油を含有している．Table 14 にこれら坐剤の物理化学的性質を示す．

Table 14 Physicochemical Properties of Suppositories

Lot No.	Weight(g)	Melting point(°C)	Drop. *point(°C)	Penet. **time(min)
A41	2.60±0.01	34.8±0.05	36.7±0.23	4.8±0.20
B42	2.63±0.03	34.9±0.00	36.6±0.06	4.8±0.00
C43	2.63±0.02	34.4±0.00	36.3±0.15	4.9±0.12
Each value represents the mean±S.D. (n=3). * Drop.:Dropping				
** Penet.:Penetration				

坐剤用プラスチックコンテナは白色不透明のポリ塩化ビニル／ポリエチレン = 110 μ m / 20 μ m の 2.25 ml 容量の成型品（株式会社カナエ）をそのまま使用した．

2. 坐剤の調製

約 45℃の水浴中で加温溶融した坐剤基剤 (Witepsol H-15, W-35, E-85 またはファーマゾール B-105) に SLP ホワイトを溶解し, Aerosil 200 を分散させた. これに無水リン酸二水素ナトリウムを均一に分散させた後, 同様に炭酸水素ナトリウムを分散させた. 製した溶融混合物を 80 メッシュのふるいで篩過後, 再び攪拌し, 均一化し, 直ちにプラスチックコンテナに流し込み, 15℃の恒温器中に一昼夜放置し, 固化させた.

3. 放出試験第 1 法 (Fig. 1 参照)

飽和状態の炭酸ガスを含有する生理食塩液を調製するために, 炭酸水素ナトリウム, 無水リン酸二水素ナトリウムおよび水から製した炭酸ガスを 100 ml の生理食塩液中にマグネチックスターラーで攪拌 (400 rpm) しながら室温で 30 分間バブリングした. この飽和炭酸ガスを含有する生理食塩液を本法における試験液として使用した. その 6 ml を試験管 (18 mm i.d. × 200 mm) に入れ, これを 37℃に保温した恒温水槽中に浸した. 重量を量った坐剤 1 個を試験液中に入れた後, 直ちにバイパスのピンチコックを閉じた. 坐剤から放出される炭酸ガスの累積容量は軽質流動パラフィンで満たされた 100 ml のガスビュレットで室温下で測定した. その際, 大気圧下で値を読むために, ガスビュレット中の軽質流動パラフィンの液面はガスビュレットに連結された水準計の液面に合わせた.

本法における炭酸ガスの検量線を作成するために, 一定の組成の様々な量の炭酸水素ナトリウム: 無水リン酸二水素ナトリウム混合物 (100:136, 200:272, 300:408, 400:544 および 500:680) を充填した 0 号のハードカプセル剤 1 個または 2 個を試験液中に入れ, カプセルの崩壊後, 試験管を恒温水槽から取り出し, タッチミキサーで数分間激しく攪拌した. これらカプセル剤から放出される炭酸ガスの最大容量をガスビュレットで同様に測定した. 一方, 炭酸ガスの回収率の確認のため, 炭酸水素ナトリウム: 無水リン酸二水素ナトリウム混合物 (252:0, 252:120, 252:240, 252:360, 252:480, 252:600, 252:720 および 252:1080) を充填したハードカプセル剤も使用した.

4. 放出試験第2法 (Fig. 6 参照)

本法の試験液は第1法と同様に 100 ml の生理食塩液に炭酸ガスを 30 分間室温でバブリングした後、1%のポリソルベート 80 を添加し調製した。300 ml の三口丸底フラスコに試験液 (20 ml) を入れ、37℃に保温した後、テフロン製の攪拌翼で 82 rpm の速度で攪拌した。重量を量った坐剤 1 個を試験液中に入れ、第1法と同様坐剤から放出される炭酸ガスの累積容量を室温下で測定した。

本法における炭酸ガスの検量線も作成するために、第1法で使用したものと同一ハードカプセル剤から放出される炭酸ガスの最大容量を同様にして測定した。

5. 滴点の測定

坐剤の滴点は溶融坐剤が測定用カップの穴から落下するときの温度と定義されている。坐剤を測定用カップに入れ、余分な坐剤はカップに沿ってナイフで切り取った。滴点は滴点測定装置 (FP-5 および FP-53 型：メトラー株式会社) を使用し、開始温度 30℃、昇温速度 1℃/min の条件下で測定した。

6. 針入時間の測定

坐剤の針入時間は針入度計 (PM-3 型：Erweka 株式会社) を使用し、37℃で測定した^{98, 99)}。なお、試験液には 6 ml の蒸留水を使用した。

7. 融点の測定

坐剤をビーカーに採り、約 40℃で融解させた後、攪拌し、第十二改正日本薬局方一般試験法融点測定法第2法に従ってキャピラリー管に吸い上げ、氷中に 1 時間放置後、1℃/min で昇温させ、坐剤の融点を測定した。

8. 粘度の測定

溶融坐剤および基剤の 37℃における粘度はコーンプレート粘度計 (E 型：東京計器株式会社) を使用し、151 s⁻¹のずり速度で測定した。粘度はいずれも 1 分後の値を採用し、使用した試料は 1.7g であった。

第 2 編 実験の部

1. 実験材料および試料

炭酸水素ナトリウム（東ソー株式会社），無水リン酸二水素ナトリウム（太平化学産業株式会社），Aerosil 200（日本アエロジル株式会社），大豆レシチン（SLP ホワイト：ツルーレシチン工業株式会社），Witepsol H-15 および H-12（ミツバ貿易株式会社），軽質流動パラフィン（寿商会株式会社），ポリソルベート 80（TO-10M：日光ケミカルズ株式会社）ならびに熱分析用の酸化アルミニウム（ α ）（西尾工業株式会社）はいずれも市販品で，精製せずに使用した．その他の試薬は市販品特級を使用した．

坐剤の物理化学的性質を調べるために使用した市販坐剤を Table 15 に示す．

Table 15 Suppositories Employed in Chapter 3

Code	Preparation name	Manufacturer
A	Eflechin Ace	Sanpo Pharmaceutical Co.
B	Preser Cortisone	Taisho Pharmaceutical Co.
C	Borraginol Strong	Amato Pharmaceutical Co.
D	Dormycin D	Zeria Pharmaceutical Co.
E	Lecicarbon	Zeria Pharmaceutical Co.

坐剤用プラスチックコンテナは白色不透明のポリ塩化ビニル／ポリエチレン＝110 μm ／20 μm の 2.25 ml 容量の成型品（株式会社カナエ）ならびにポリ塩化ビニル／ポリエチレン＝130 μm ／25 μm ，130 μm ／40 μm および 130 μm ／50 μm の 2.25 ml 容量の成型品（大日本印刷株式会社）をそのまま使用した．

2. 坐剤の調製

約 45℃の水浴中で加温溶融した Witepsol H-15 に SLP ホワイトを溶解し，Aerosil 200 を分散させた．これに無水リン酸二水素ナトリウムを均一に分散させた後，同様に炭酸水素ナトリウムを分散させた．製した溶融混合物を 80 メッシュのふるいで篩過後，再び攪拌し，均一化し，直ちにプラスチックコン

テナに流し込み、15℃の恒温器中で固化させた。

一方、安定性試験で使用した坐剤は生産用の機械〔攪拌練合機（ダブルプラネタリーミキサー：特殊機化工業株式会社）および坐剤充填機（Franco Crespi 株式会社）〕を使用して、常法により 3 ロット製造した。

3. 有効成分および坐剤の熱分析

炭酸水素ナトリウムおよび無水リン酸二水素ナトリウムの DSC および TG 曲線を熱分析装置（DSC-30 および TGA-30 型：株式会社島津製作所）を使用し、Table 16 に示した操作条件で測定した。一方、市販坐剤の DSC 曲線は Table 17 に示す条件で測定した。

Table 16 Operating Conditions of DSC and TG

Item	DSC	TG
Sample	5 mg	10-12 mg
Reference	$\text{Al}_2\text{O}_3(\alpha)$:5 mg	none
Atmosphere	N_2 :30 ml/min	Air
Sensitivity	± 25 mJ/s	100%
Heating rate	10°C/min	10°C/min
Chart speed	10 mm/min	10 mm/min

Table 17 Operating Conditions of DSC

Item	DSC
Sample	5 mg
Reference	$\text{Al}_2\text{O}_3(\alpha)$:10 mg
Atmosphere	N_2 :30 ml/min
Sensitivity	± 25 mJ/s
Heating rate	5°C/min
Chart speed	10 mm/min

4. レオロジー特性の測定

熔融坐剤の粘度はコーンプレート粘度計（E 型：東京計器株式会社）を使用し、37℃で測定した。測定時のずり速度は 75.5, 151, 377.5 または 755 s^{-1} であり、試料は 1.7 g を用いた。測定した坐剤の粘度はいずれも始めの数分間で時間とともに減少し、5 分後にはほぼ一定の値になった。したがって、本章

では全て 5 分後の値を見かけの粘度として採用した。

5. 薬物の沈降の評価

プラスチックコンテナに充填し固化させた坐剤をヒートシール部を上にした状態で 37℃の恒温器中に 10, 20 および 30 分間放置し、これらを直ちに 5℃の冷蔵庫中に 1 時間保存し、固化させた。これら坐剤の 1 g の上部に沈降せずに残っている不溶性の粒子（炭酸水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウムおよび Aerosil 200）は 6 ml のジクロロメタンで Witepsol H-15 および SLP ホワイトを 3 回抽出し、減圧乾燥して求めた。薬物の沈降はこれら坐剤の上部に残っている粒子の残存率で評価した。

6. 滴点の測定（第 1 編 実験の部 第 5 項を参照）

7. 針入時間の測定（第 1 編 実験の部 第 6 項を参照）

8. 融点の測定（第 1 編 実験の部 第 7 項を参照）

9. 有効性および安全性の評価

発泡性坐剤の有効性および安全性をアンケート形式で評価するために使用した使用感調査表を以下に示す。

坐剤使用感調査表

本調査表を全てお読み頂いた後、試験を開始して下さい。

下記項目 A. について記入後、坐剤を投与して下さい。この時坐剤はできるだけ深く肛門内に挿入し、その後項目 B. についてご記入下さい。

A. 坐剤投与前の所見

1. 投与前の薬剤の服用はありましたか？
2. 投与前の排便時間を記入下さい。

3. 下腹部痛，胃部不快感，腹部膨満感，下痢，嘔吐，悪心等はありませんか？

B. 坐剤投与後の所見

1. 便意を感じた時間および排便までの時間をご記入下さい。
2. 投与部位における「異物感」「熱感」および「痛み」についてご記入下さい。
3. 不快感，残便感，快便感等ありましたか？
4. 下腹部痛，胃部不快感，腹部膨満感，下痢，嘔吐，悪心等ありましたか？
5. コメント等がございましたらご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。

10. 炭酸ガス放出試験第2法（第1編 実験の部 第4項を参照）

11. 炭酸水素ナトリウムの定量

あらかじめ恒量とした秤量ビンに坐剤 2.6 g を量りとり，これに乾燥した無水リン酸二水素ナトリウム 0.05 g を加え，総重量を量った．これに水 1 ml を加え，50℃で 20 分間加温し，完全に炭酸ガスを発生させた後，130℃で 3 時間乾燥した．デシケーター中で放冷後，重量を量り，発生した炭酸ガス量から炭酸水素ナトリウムの含量を求めた．

12. 無水リン酸二水素ナトリウムの定量

坐剤 2.6 g を量り，水 20 ml およびエーテル 10 ml を加え，激しく混ぜた後，3000 rpm で 10 分間遠心分離し，エーテル層を除去した．残った水層にエーテル 10 ml を加え，再び激しく混ぜた後，3000 rpm で 10 分間遠心分離し，エーテル層を除去した．同様の操作を繰り返した後，残った水層を 50℃で加温し，エーテルを揮発させ，冷後，水を加えて 100 ml とした．この液 10 ml を

量り，水を加えて 100 ml とし，さらにその 10 ml を量り，水を加えて 100 ml とし，試料溶液とした．

一方，乾燥したリン酸二水素カリウムを 0.75 g 量り，水を加えて溶かし，100 ml とした．この液 10 ml を量り，水を加えて 100 ml とし，さらにその 10 ml を量り，水を加えて 100 ml としリン標準溶液とした．

モリブデン酸アンモニウム 25 g を水 300 ml に溶かし，これに硫酸 75 ml を水で 200 ml に希釈した液を加え，モリブデン酸アンモニウム・硫酸溶液とした．また，ハイドロキノ 0.5 g に水を加えて 100 ml とし，硫酸 1 滴を加えハイドロキノ ン溶液とした．

試料溶液，リン標準溶液および水のそれぞれ 2 ml ずつを量り，モリブデン酸アンモニウム・硫酸溶液 2 ml を加えて混和し，3 分間放置した．次に，ハイドロキノ ン溶液 2 ml および 10% 亜硫酸ナトリウム溶液 2 ml を加え，振り混ぜた後，水を加えて 10 ml とした．これらの液を室温で 30 分間放置した後，空試験液を対照として 730 nm 付近における極大波長で吸光度を測定し，坐剤中の無水リン酸二水素ナトリウムの含量を求めた．

1 3．黄色度の測定

2 ml の透明ガラス製サンプル管に坐剤 1 個を入れ，約 40℃で融解させた後，冷蔵庫に 1 時間保存し，固化させた．これを室温下に 1 時間放置し，試料とした．黄色度は測色色差計（SM-3 型：スガ試験機株式会社）を使用して測定した．

1 4．坐剤の保存

坐剤の安定性を評価するために，坐剤を 35℃-75% R. H. および 25℃-75% R. H. に設定した恒温恒湿器ならびに 15℃に設定した恒温器中に光を避けて保存した．一方，光の影響を調べるために，紙箱に入れた状態と入れない状態の坐剤を 15℃-75% R. H. -3000 lux に設定した 400 W の陽光ランプを 4 個装備する光コントロール恒温恒湿槽（BL-161 型：スガ試験機株式会社）中に保存した．

引用文献

- 1) J. Hirsch, *Ostdeutsche Aerztliche Grenzwaite*, Nr. 14 (1933).
- 2) H. Kapuste, *Med. Klinik*, Nr. 11 (1934).
- 3) A. Lagelüddeke, *Dtsh. Med. Wschr.*, Nr. 52, S. 1999 (1934).
- 4) K. Glässner, *Archiv für Verdauungskrankheiten*, 52, 43 (1932).
- 5) 栄 幸一朗, 森 正, 櫛田秀雄, 基礎と臨床, 10, 442 (1976).
- 6) 森 正, 栄 幸一朗, 櫛田秀雄, 基礎と臨床, 10, 447 (1976).
- 7) 仲座良造, 中尾宣夫, 島田達治, 上野敬司, 小田雅彦, 原田健二, 小川雅男, 三浦公美, 青山信和, 石井信江, 菅原謙三, 日本放射線技術学会雑誌, 45, 1610 (1989).
- 8) 橋本 勉, 池林亜希子, 新木一弘, 宮坂史路, 西沢正明, 堀田彰一, コニカ X-レイ写真研究, 41, 174 (1990).
- 9) 松岡 隆, 久保田和彦, 日本臨牀, 49, 384 (1991).
- 10) 高知床志, 岡崎忠雄, 高田智介, 川田清弥, 高橋利江, 奥田佳子, 日出咲智子, 診療と新薬, 11, 1447 (1974).
- 11) 斉藤正実, 本田孔久, 橋本正夫, 山本幸一, 診療と新薬, 10, 2699 (1973).
- 12) 鈴木正彦, 本多 啓, 阿部 穰, 北條泰輔, 後藤林八, 川田則子, 新薬と臨牀, 24, 539 (1975).
- 13) 加納良政, 大良 勇, 加藤錠治, 柿本年雄, 清水禮治, 医薬品研究, 19, 839 (1988).
- 14) H. S. I. Tan, J. Cutshall and H. G. H. Tan, *Anal. Lett.*, 21, 801 (1988).
- 15) 山田敬二, 村上敏男, 金沢典恵, 医薬品研究, 23, 154 (1992).
- 16) 山口正俊, 博士論文, 城西大学薬学研究科 (1990).
- 17) E. L. Parrott, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14, 1013 (1988).
- 18) M. Ichikawa, S. Watanabe and Y. Miyake, *J. Pharm. Sci.*, 80, 1062 (1991).
- 19) 岩本洋子, 田畑博文, 森本一洋, 森坂勝昭, 薬剤学, 47, 244 (1987).
- 20) E. Sallam, H. Ibrahim, M. Takieddin, M. Saket, R. Awad, T. Arafat and M. Othman, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 2653 (1989).

- 21)M.V. Margarit, I.C. Rodriguez and A. Cerezo, *Int. J. Pharmaceut.*, 81, 67 (1992).
- 22)M.V. Margarit, I.C. Rodriguez and A. Cerezo, *J. Pharm. Pharmacol.*, 43, 721 (1991).
- 23)田畑博文, 岩本洋子, 森本一洋, 森坂勝昭, 薬剂学, 47, 141 (1987).
- 24)田部和久, 古市由美, 稻場理恵子, 伊藤壮一, 澤ノ井政美, 山崎 勝, 鎌田 皎, 薬剂学, 46, 23 (1986).
- 25)村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁, 薬剂学, 39, 1 (1979).
- 26)T. Hakata, M.Iijima, T. Okabe, S. Kimura, H. Sato, Y. Watanabe and M. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 346 (1993).
- 27)T. Hakata, M.Iijima, S. Kimura, H. Sato, Y. Watanabe and M. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 351 (1993).
- 28)飯島昌夫, 墓田 透, 佐藤 宏, 杉林堅次, 森本雍憲, 薬剂学, 53, 44 (1993).
- 29)日本科学技術協会(編), “経皮・経粘膜吸収製剤の開発と新しい試験・実験・評価法の実際”, テクノアイ出版部, 東京, 1986, pp.14-18.
- 30)S.A. Ibrahim, T.H. El-Faham, S.S. Tous and E.M. Mostafa, *Int. J. Pharmaceut.*, 61, 1 (1990).
- 31)N. Aoyagi, N. Kaniwa, Y. Takeda, M. Uchiyama, F. Takamura and Y. Kido, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 4933 (1988).
- 32)H. Arima, T. Irie and K. Uekama, *Int. J. Pharmaceut.*, 57, 107 (1989).
- 33)Y. Nishioka, S. Kyotani, M. Kusunose, H. Mimoto, T. Hamada, M. Asai and Y. Sagara, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 1518 (1991).
- 34)坪村 宏, 中戸義禮, 化学, 46, 298 (1991).
- 35)日本公定書協会編, “医薬品製造指針1991年版”, 薬業時報社, 東京, 1991, pp.66-67.
- 36)L.J. Coben and N.G. Lordi, *J. Pharm. Sci.*, 69, 955 (1980).
- 37)H. Yoshino, M. Kobayashi and M. Samejima, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 992 (1982).
- 38)E.A. Hosny, A.A. Kassem and H.H. El-Shattawy, *Drug Dev. Ind. Pharm.*,

- 16, 1585 (1990).
- 39) J. L. Fabregas, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 1083 (1991).
- 40) T. Yoshida, Y. Itoh, Y. Gomita and R. Oishi, *Acta Med. Okayama*, **45**, 37 (1991).
- 41) 吉野廣祐, 小林征雄, 鮫島政義, 薬剂学, **41**, 102 (1981).
- 42) P. Kahela, E. Laine and M. Anttila, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**, 213 (1987).
- 43) 村西昌三, 日本病院薬剂师会雑誌, **23**, 117 (1987).
- 44) 渡辺善照, 松本光雄, 薬誌, **104**, 479 (1984).
- 45) 新谷洋三, 薬局, **33**, 967 (1982).
- 46) T. Nakajima, Y. Takashima, A. Furuya, Y. Ozawa and Y. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3696 (1988).
- 47) T. Nishihata, M. Keigami, A. Kamada, T. Fujimoto, S. Kamide and N. Tatsumi, *Int. J. Pharmaceut.*, **42**, 251 (1988).
- 48) T. Nakajima, Y. Takashima, A. Furuya, Y. Ozawa and Y. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3145 (1989).
- 49) Aerosil 技術レポート No.7, 日本アエロジル株式会社, 東京, 1984.
- 50) 田部和久, 稲場理恵子, 古市由美, 伊藤壮一, 山崎 勝, 鎌田 皎, 澤ノ井政美, 薬剂学, **46**, 1 (1986).
- 51) 田部和久, 吉田聡子, 山本克己, 伊藤壮一, 山崎 勝, 薬剂学, **48**, 262 (1988).
- 52) A. J. M. Schoonen, F. Moolenaar, C. Haverschmidt and T. Huizinga, *Pharmaceutisch Weekblad*, **111**, 585 (1976).
- 53) S. Ishimaru, H. Kojima, O. Shirakura, M. Kawata and S. Goto, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1291 (1990).
- 54) 石丸未明, 小島秀夫, 白倉 治, 川田昌和, 後藤 茂, 薬剂学, **51**, 1 (1991).
- 55) 石丸未明, 小島秀夫, 織部暁子, 白倉 治, 後藤 茂, 薬剂学, **51**, 87 (1991).
- 56) ニッサンファーマゾール カタログ, 日本油脂株式会社.

- 57) S. Kimura, T. Imai and M. Otagiri, *Pharm. Acta Helv.*, **66**, 120 (1991).
- 58) T. Nakajima, Y. Takashima, A. Furuya, Y. Ozawa and Y. Kawashima,
Chem. Pharm. Bull., **38**, 1680 (1990).
- 59) Y. Watanabe, Y. Matsumoto, N. Hori, H. Funato and M. Matsumoto,
Chem. Pharm. Bull., **39**, 3007 (1991).
- 60) 中島栄一, “ファルマシアレビューNo:1, 薬が世に出るまで”, 改訂 3 版,
日本薬学会編, 日本薬学会, 東京, 1983, pp.59-74.
- 61) 第十二改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 東京, 1991, pp.C1417-C1420.
- 62) S.S. Davis, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 412 (1969).
- 63) S.S. Davis, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 418 (1969).
- 64) R.C. Fu and D.M. Lidgate, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 290 (1985).
- 65) R.L. Schnaare, R.M. Sheikh, P.J. Niebergall and E.T. Sugita, *J.*
Pharm. Sci., **65**, 1385 (1976).
- 66) M. Fresno and E. Selles, *Pharm. Acta Helv.*, **67**, 116 (1992).
- 67) 加藤百合子, 金 朝姫, 薬剤学, **41**, 56 (1981).
- 68) S. Noro, Y. Komatsu and T. Uesugi, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2900
(1982).
- 69) S. Noro, Y. Komatsu and T. Uesugi, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2906
(1982).
- 70) M. Iijima, T. Hakata, H. Sato, K. Sugibayashi and Y. Morimoto,
Yakuzaigaku, **53**, 80 (1993).
- 71) A. Honda, Y. Ohashi and Y. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4844 (1986).
- 72) G.B. Thurston and A. Martin, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1499 (1978).
- 73) M. Hashida, T. Yoshioka S. Muranishi and H. Sezaki, *Chem. Pharm.*
Bull., **28**, 1009 (1980).
- 74) N. Casson, “Rheology of Disperse Systems,” ed. by C.C. Mill,
Pergamon Press, London, 1959, p.84.
- 75) 川崎種一, *New Food Industry*, **22**(No. 6), 29 (1980).
- 76) 川崎種一, *New Food Industry*, **22**(No. 4), 57 (1980).
- 77) K. Masumoto, A. Yoshida, M. Hirayama, S. Hayashi, Y. Machida and

- T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 4342 (1987).
- 78)梅屋 薫, 磯田武信, 季刊レオロジー, 1, 202 (1972).
- 79)田部和久, 古市由美, 稲場理恵子, 伊藤壮一, 竹田善男, 澤ノ井政美, 山崎勝, 鎌田 皎, 薬剂学, 45, 79 (1985).
- 80)田部和久, 古市由美, 稲場理恵子, 竹田善男, 伊藤壮一, 澤ノ井政美, 山崎勝, 鎌田 皎, 薬剂学, 45, 91 (1985).
- 81)森川則文, 樋口和子, 武山正治, 塚本豊久, 中野 節, 喜里山隆之, 寺田弘, 薬剂学, 47, 115 (1987).
- 82)Y. Katagiri, T. Itakura, Y. Kanba, K. Naora, K. Mabuchi and K. Iwamoto, *Yakuzaigaku*, 48, 240 (1988).
- 83)J.E. Fontan, P. Arnaud and J.C. Chaumeil, *Int. J. Pharmaceut.*, 73, 17 (1991).
- 84)田部和久, 古市由美, 稲場理恵子, 伊藤壮一, 澤ノ井政美, 山崎 勝, 鎌田 皎, 薬剂学, 44, 184 (1984).
- 85)渡辺善照, 松本宣明, 河合友利江, 具 永順, 松本光雄, 薬剂学, 48, 291 (1988).
- 86)杉原正泰, “医薬品の包装設計”, 南山堂, 東京, 1984, p.253.
- 87)杉原正泰 (編), “医薬品包装の使用性とその評価”, 講談社, 東京, 1990, p.171.
- 88)安定性試験実施方法のガイドライン, 薬発第 165 号厚生省薬務局長通知 (1991 年 2 月).
- 89)吉岡澄江, 医薬品研究, 22, 805 (1991).
- 90)吉岡澄江, 薬剂学, 50, 65 (1990).
- 91)日本公定書協会編, “医薬品製造指針1990年版”, 薬業時報社, 東京, 1990, pp.100-101.
- 92)飯島昌夫, 墓田 透, 木村重男, 岡部登司男, 内野泰秀, 佐藤 宏, 杉林堅次, 森本雍憲, 薬剂学, 53, 102 (1993).
- 93)新医薬品の安定性試験基準, 薬発第 406 号厚生省薬務局長通知 (1980 年 3 月).
- 94)H. Yoshino, M. Kogayashi and M. Samejima, *Chem. Pharm. Bull.*, 29,

2661 (1981).

95) E. Laine, P. Aurano and P. Kahela, *Int. J. Pharmaceut.*, **43**, 241 (1988).

96) 北村 智, 田辺順子, 幸田繁孝, 森本行洋, *薬剤学*, **48**, 270 (1988).

97) 西谷篤彦, 岩崎由雄, *月刊薬事*, **24**, 2521 (1982).

98) 新谷洋三, *薬局*, **32**, 1489 (1981).

99) 仲井由宣 (編), “医薬品の開発 第 11 巻製剤の単位操作と機械”, 廣川書店, 東京, 1989, p. 329.